

Efecto agudo de la nifedipina sublingual en pacientes con severa elevación de la presión arterial. Comprobación de su efecto antihipertensivo y variaciones hemodinámicas

MIGUEL DEL RIO, HUGO P. BAGLIVO, CARLOS FIORE, CARLOS GARLANDO, A. TAMASHIRO

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Trabajo recibido para su publicación: 11/1983. Aceptado: 12/1984.

Dirección para separatas: Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina.

Los bloqueantes cálcicos producen vasodilatación y, por lo tanto, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial. La nifedipina por vía sublingual comienza a actuar rápidamente, por lo que podría utilizarse en la crisis hipertensiva. Con el objeto de comprobar su eficacia y evaluar los efectos hemodinámicos agudos se estudiaron 15 pacientes, quienes en el momento de ser sometidos a coronariografía tenían severa elevación de la presión arterial. A tal fin se administraron 10 a 20 mg de nifedipina sublingual, una vez efectuadas las mediciones de control de la presión en aorta y ventrículo izquierdo y el cálculo del volumen minuto durante el máximo efecto antibipertensivo. La presión de aorta disminuyó de $205 \pm 8/117 \pm 10$ a $155 \pm 10/87 \pm 6$ mmHg, con descenso de la resistencia vascular periférica (2.438 ± 488 a 1.478 ± 236 dinas/cm⁻⁵/seg) y aumento del volumen minuto cardíaco de 5.008 ± 790 a 6.051 ± 683 ml/min. La presión de fin de diástole ventricular izquierda disminuyó de $19,6 \pm 6,5$ a $14,4 \pm 2,9$ mmHg. En los pacientes con moderado aumento de la presión arterial diastólica y sin insuficiencia cardíaca, la dosis óptima de nifedipina fue de 10 mg; su acción comenzó a los 6-8 minutos y su efecto máximo ocurrió, en promedio, a los 16 minutos. Cuando la presión diastólica superó los 120 mmHg o coexistió insuficiencia cardíaca, fueron necesarios 20 mg de droga, cuyo efecto comenzó a los 14 minutos y fue máximo a los 22 minutos. La frecuencia cardíaca aumentó 16,2%, correlacionándose en forma positiva (mayor dosis-mayor frecuencia cardíaca) con la dosis. El 73% de los pacientes tenían enfermedad coronaria orgánica significativa y 26% moderada a severa alteración de la función ventricular izquierda. Conclusión: la nifedipina, por vía sublingual, tiene un adecuado efecto antibiper-

tensivo, cuya dosificación y rapidez de acción dependen del nivel de presión arterial diastólica y de la función cardíaca. Además de normalizar la presión arterial, mejora francamente los parámetros hemodinámicos.

Hace once años, Murakami y colaboradores¹ comprobaron los efectos antihipertensivos de la nifedipina administrada por vía sublingual, oral o rectal, y mostraron su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial, además de su ya conocida acción antianginosa.^{2, 3}

Estudios posteriores demostraron la utilidad de la nifedipina en el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial esencial crónica.⁴⁻⁶

Ha sido descrito que la nifedipina aislada^{7, 8} o asociada a otras drogas, normaliza rápidamente la presión arterial del paciente con crisis hipertensivas (efecto agudo).⁹

El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos hemodinámicos agudos de la nifedipina sublingual en una población de pacientes con severa elevación de la presión arterial, quienes debían ser sometidos a cateterismo cardíaco, lo que obligaba a conseguir un rápido descenso de la presión arterial. La única complicación aceptable en esta población era la insuficiencia cardíaca no severa.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 15 pacientes con presión arterial severamente aumentada en forma permanente o circunstancial.

Todos ellos habían sido remitidos para efectuar cateterismo cardíaco completo, incluyendo coronariografía. En el examen clínico previo al procedimiento las cifras de presión arterial contraindicaban la realización de la coronariografía.

Según experiencias inéditas de nuestro Laboratorio de Hemodinámica, la nifedipina desarrollaba una rápida y efectiva acción antihipertensiva. Sobre la base de esa experiencia la utilizamos en forma prospectiva en esta población.

Las mediciones hemodinámicas se efectuaron en situación control coincidiendo con los valores severamente aumentados de presión arterial. Luego de la administración de 10 mg de nifedipina por vía sublingual se registró la presión aórtica minuto a minuto hasta obtener valores normales de presión arterial o muy cercanos a los mismos. Cuando a los 14 minutos no se produjo un descenso aceptable de la presión arterial se administró otra dosis de 10 mg. Obtenido el efecto antihipertensivo deseado se volvieron a realizar las mismas mediciones hemodinámicas que en situación control.

Todos los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial; 47% recibía tratamiento antihipertensivo de manera sostenida y 27% en forma discontinua, mientras que el 26% restante estaba medicado por enfermedad coronaria sin utilizar betabloqueantes.

Toda medicación antihipertensiva o antianginosa fue suspendida 12 horas antes del cateterismo cardíaco y no se utilizaron placebos, dadas las condiciones de la población estudiada y la finalidad del trabajo.

La edad promedio de nuestros pacientes, 10 de los cuales eran varones, fue $48, \pm 16$ años; 73% tenía enfermedad coronaria de tipo obstructivo orgánico asociada; 26% tenía función ventricular izquierda moderada a severamente deprimida, con una fracción de eyección menor del 55%. Este número pudo haber sido mayor de haberse efectuado el ventriculograma en situación basal (con elevada presión arterial).²⁴

Todos los pacientes tenían presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor de 195 mmHg, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) nunca fue inferior a 100 mmHg. Como valores máximos de normalidad se adoptaron los establecidos por el Comité de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología: PAS 140 mmHg hasta los 40 años de edad y 160 mmHg hasta los 60 años; PAD hasta 90 mmHg. La PAD entre 91 y 95 mmHg está constituida por el grupo de "marginales" ("borderline"). Según su severidad, la hipertensión puede ser definida como leve (presión diastólica entre 95 mmHg y 105 mmHg), moderada (entre 106 y 120) y severa (> 120). Si se utiliza la PAS: grado leve hasta 175 mmHg, moderada hasta 200 mmHg y severa mayor de 200 mmHg.¹⁰

Se midieron las presiones sistólica y diastólica de aorta y ventrículo izquierdo a través de un catéter

angiográfico (Rodríguez Álvarez Nº 8) introducido por disección de la arteria humeral derecha, utilizando xilocaína al 2%, sin premedicación previa, a fin de evitar asociación de efectos medicamentosos. Luego de un intervalo de 10 minutos para permitir la estabilización del paciente, fueron medidas las presiones intracavitarias mediante un transductor Statham P.23 db conectado al catéter arterial a través de un prolongador de teflón. Dichas presiones fueron registradas en un polígrafo Mingograf de 4 canales con inscripción a chorro de tinta. El nivel cero de presión fue ubicado en la mitad del diámetro anteroposterior del tórax y la presión media de aorta se obtuvo por integración electrónica. El volumen minuto cardíaco fue medido por curva de dilución radioisotópica (radiocardiograma).

La inyección del material radiactivo —radioseroalbúmina I^{131} — en dosis de 0,040 mc fue realizada en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha a través de un catéter Cournand Nº 8, introducido por una vena del codo. La radiación gamma fue captada por un cristal de centelleo de 5 cm de diámetro ubicado sobre el precordio y con un fotomultiplicador conectado a un integrador que funcionó con una constante de tiempo de 0,15 seg. La curva correspondiente al pasaje del radiotrazador por las cavidades cardíacas derechas e izquierdas se registró en el polígrafo ya mencionado a una velocidad de inscripción de 10 mm/seg, simultáneamente con una derivación electrocardiográfica para determinar la frecuencia cardíaca.¹¹

Otros parámetros hemodinámicos estudiados fueron la resistencia vascular periférica y el tiempo medio circulatorio pulmonar.

La resistencia vascular periférica (RVP), expresada en dinas/cm⁻⁵/seg, se obtiene de la ecuación: $RVP = (PAM - PAD) / Vm \times 80$.

Donde:

PAM = presión arterial media.

Pad = presión media aurícula derecha.

Vm = volumen minuto.

El tiempo medio circulatorio pulmonar (TMCP) es el resultado de la semisuma de t_1 y t_2 (ver Figs. 2C y 3C) de acuerdo con el procedimiento descrito por Donato y colaboradores.¹²

Después de realizar las mediciones basales, se perforó una cápsula de nifedipina, y su contenido fue administrado por vía sublingual. La presión arterial fue registrada minuto a minuto y si al cabo de 14 minutos la PAS era igual o mayor de 180 mmHg y la PAD de 100 mmHg se agregaba otra cápsula de 10 mg por la misma vía.

Una vez conseguido el máximo efecto farmacológico, que fue definido por el mantenimiento de

una cifra normal de presión arterial durante un lapso no menor de 5 minutos, se procedió a registrar las presiones de aorta, ventrículo izquierdo y aurícula derecha. Inmediatamente después fue medido el volumen minuto (radiocardiograma).

Posteriormente se realizó ventriculograma izquierdo en posición oblicua anterior derecha a 30°, midiendo los volúmenes ventriculares y fracción de eyección de acuerdo al método del área y largo de Dodge.^{13,14} Finalmente se efectuó coronariografía. Fueron medidos y anotados los tiempos transcurridos desde la administración de la droga hasta el comienzo de acción y el efecto farmacológico máximo (Tabla 1).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los resultados individuales y los promedios de las variables medidas o calculadas en este trabajo en situación basal y luego de la administración de nifedipina.

La presión arterial promedio fue $205 \pm 8,5/117 \pm 10,1$ mmHg en condiciones control, y disminuyó a $155 \pm 10,2/87 \pm 6,2$ mmHg por acción de la medicación ($p < 0,001$). La presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo también se redujo de $19,6 \pm 6,5$ mmHg a $14,4 \pm 2,9$ mmHg ($p < 0,001$).

La magnitud de esta disminución fue similar para ambos valores de presión arterial, tanto en los pacientes con coronariopatía asociada como en los que sólo padecían cardiopatía hipertensiva ($205 \pm 7/115 \pm 10$ vs $154 \pm 10/85 \pm 6$ mmHg en los coronarios; $206 \pm 12/121 \pm 7$ vs $159 \pm 8/92 \pm 0,5$ en los hipertensos puros).

La resistencia vascular periférica, significativamente elevada en el promedio de la población total (2.438 ± 488 dinas/cm⁻⁵/seg) disminuyó a un valor medio dentro del rango de normalidad (1.478 ± 236 dinas/cm⁻⁵/seg) ($p < 0,001$). Por su parte, el volumen minuto cardíaco aumentó de 5.008 ± 790 ml/min a 6.051 ± 683 ml/min ($p < 0,001$). Es de destacar que ambas variables tuvieron un comportamiento homogéneo en todos los pacientes, de modo que el sentido de la modificación (aumento del volumen minuto y disminución de la resistencia vascular periférica) fue constante.

La frecuencia cardíaca aumentó también en todos los casos de $69,7 \pm 3,7$ latidos/min a $81 \pm 3,8$ latidos/min ($p < 0,001$); el menor aumento fue de 6 latidos por minuto (caso número 6), y el máximo, 15 latidos/min (pacientes números 2, 14 y 15).

El tiempo medio circulatorio pulmonar, moderadamente porolongado en el control ($6,16 \pm 1,62$ seg), disminuyó en forma significativa por acción de la nifedipina ($5,15 \pm 0,60$ seg; $p < 0,001$), aunque sin alcanzar el rango normal ($4,00 \pm 0,60$ seg). Los va-

lores basales límites observados fueron 4,59 seg (paciente número 13) y 9,65 seg (pacientes números 2, 14).

DISCUSION

La presión arterial (PA) depende fundamentalmente de dos determinantes directos: el volumen minuto y la resistencia vascular periférica ($PA = VM \times RVP$).

Los determinantes indirectos son: la actividad nerviosa autonómica, el volumen extracelular, los esteroides electrolíticos activos y el sistema presor-depresor renal.¹⁵

De la ecuación $PA = VMA \times RVP$ puede asumirse que la primera estará aumentada si uno o dos de los términos del segundo miembro de la igualdad están elevados.

Sin embargo, en la hipertensión arterial esencial crónica el tono vascular arteriolar y, por ende, la resistencia vascular periférica, están sistemáticamente aumentados. Por ello, si se comparan hipertensos y normotensos con igual volumen minuto se apreciará que los primeros cursan con mayor resistencia vascular periférica.¹⁶

Cuanto mayor es el incremento del tono arteriolar, mayor es la resistencia sistémica y la presión arterial diastólica.

En cambio, la presión arterial sistólica está en relación con la descarga sistólica y la distensibilidad aórtica. En un mismo individuo, cuanto mayor es la descarga sistólica, mayor es la presión sistólica, ya que la distensibilidad es constante.

Por otra parte, si comparamos individuos de distintas edades veremos que, a igual valor de descarga sistólica, la presión sistólica es más elevada en los de mayor edad por menor distensibilidad aórtica.¹⁷

Si eventualmente se agrega falla cardíaca, que aumenta el tono venoso y arteriolar por estimulación simpática, y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y elevado tenor de catecolaminas circulantes,^{18,19} se cierra el círculo vicioso con ulterior incremento de la resistencia periférica, impedancia aórtica y postcarga ventricular izquierda.

Las drogas vasodilatadoras^{20,21} con efecto predominantemente venoso (nitratos) disminuyen la precarga ventricular, mientras que las de efecto predominantemente arteriolar (hidralazina) disminuyen la postcarga y las de efecto mixto o venoarteriolar (prazosín y nifedipina) actúan sobre los dos, aunque en mayor proporción sobre la postcarga ventricular izquierda.

En 1956 Burch²² provocó venodilatación por hexametonio en pacientes con insuficiencia cardíaca, disminuyendo o suprimiendo el aumento

Tabla 1

No orden	Sexo	Edad (años)	Nifedipina (mg)	Máx. Mín.	Presiones (mmHg) Aorta	VI	FE	Coronario-patía asociada	Vol. min. (ml/min)	FC (lat/min)	TMCP (seg)	RVP dinas/cm ⁵ /seg
1	M	48	10	22	200/106*	200/4-20	0,58	2 Vasos	5.292	70	5,63	2.066
				6	160/85**	160/3-14			6.079	81	4,75	1.447
2	M	54	20	24	205/108	205/10-24	0,54	1 Vaso	4.087	67	9,65	2.747
				12	168/80	168/7-16			6.486	82	6,09	1.357
3	F	66	10	14	208/100	208/6-13	0,70	2 Vasos	5.103	73	5,23	2.085
				8	135/72	135/4-10			6.073	86	4,53	1.186
4	M	58	20	27	204/132	204/4-26	0,57	1 Vaso	4.690	70	6,01	3.479
				13	152/88	152/3-18			5.276	81	5,42	1.658
5	F	49	10	15	222/124	222/6-21	0,59	No	4.469	74	5,98	2.804
				7	160/93	160/4-17			5.185	82	5,62	1.779
6	M	58	10	18	205/116	205/5-18	0,60	No	5.366	66	6,20	2.172
				6	155/92	155/4-12			6.399	72	5,15	1.413
7	M	33	10	12	197/115	197/6-20	0,70	2 Vasos	5.577	73	5,25	2.041
				6	150/90	150/5-15			6.382	83	5,04	13.49
8	F	64	10	10	200/100	200/5-18	0,58	2 Vasos	4.128	65	5,79	2.713
				5	162/95	162/3-12			4.730	75	5,02	1.984
9	F	51	20	27	208/130	208/6-24	0,50	No	4.114	74	7,92	3.078
				13	170/92	170/5-18			5.340	86	6,58	1.768
10	M	32	10	17	203/118	203/3-17	0,61	1 Vaso	6.381	75	4,93	1.834
				9	145/83	145/3-9			7.283	82	4,42	1.138
11	M	46	20	26	214/132	214/5-21	0,57	2 Vasos	5.579	66	4,88	2.285
				12	162/90	162/3-15			6.458	78	4,33	1.410
12	F	59	10	14	198/110	198/6-20	0,59	2 Vasos	5.120	73	5,04	2.177
				7	140/88	140/5-14			5.982	84	4,98	1.409
13	M	33	10	12	192/115	192/4-17	0,70	No	6.417	69	4,59	1.753
				6	150/92	150/3-12			6.926	82	4,45	1.285
14	M	64	20	24	205/128	205/15-28	0,38	1 Vaso	3.932	67	9,65	2.747
				15	160/80	160/10-16			6.241	82	6,08	1.373
15	M	47	20	25	222/126	222/8-29	0,49	3 Vasos	4.865	64	5,62	2.598
				13	165/89	165/5-18			5.921	79	4,85	1.617
\bar{X} 1		± 48		$\pm 19,1$	205/117	$\pm 19,6$	$\pm 0,58$		5.008	± 70	$\pm 6,2$	± 2.438
DS		± 16		$\pm 6,1$	$\pm 8/\pm 10$	$\pm 6,5$	$\pm 0,08$		790	± 4	$\pm 1,6$	± 488
\bar{X} 2					155/87	$\pm 14,4$			± 6.051	± 81	$\pm 5,2$	± 1.478
DS					$\pm 10/\pm 6$	$\pm 2,9$			± 683	± 4	$\pm 0,7$	± 236

Referencias: M: masculino; F: femenino; *: valores basales; **: valores alcanzados durante el efecto máximo de la nifedipina; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Vol. min: volumen minuto cardíaco; FC: frecuencia cardíaca; TMCP: tiempo medio circulatorio pulmonar; RVP: resistencia vascular periférica (sistémica). Referencias estadísticas al pie: \bar{X} 1: valores promedios basales; \bar{X} 2: valores promedios durante el efecto máximo de la nifedipina; DS: desvío standard.

de la precarga secundaria a venoconstricción.

Posteriormente, Johnson²³ utilizó nitroglicerina por vía sublingual con el mismo propósito.

Las drogas de efecto arteriolar o venoarteriolar provocan caída de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar, disminuyendo secundariamente la impedancia aórtica y la postcarga ventricular izquierda. La precarga ventricular disminuye por menor retorno venoso y mejoría de la distensibilidad o por reducción de la postcarga en los de efecto predominantemente arteriolar (Fig. 1).

El incremento del volumen minuto que acompaña la caída de la resistencia periférica y la presión arterial es atribuido a la disminución de la postcarga ventricular izquierda, a la estimulación simpática o a ambos factores.

Majid²⁴ demostró que la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos provoca sustancial mejoría hemodinámica.

La hipertensión arterial esencial crónica abarca un amplio espectro clínico y fisiopatológico; de allí la necesidad de identificar un tratamiento farmacológico de acuerdo con las características de cada grupo.²⁵⁻²⁷

Hay un grupo de pacientes con hipertensión arterial severa (crisis hipertensiva) que exigen una rápida reducción de la presión arterial.²⁸ En estos casos, es necesario utilizar fármacos de acción rápida y sostenida, sin efectos secundarios perjudiciales. El tratamiento farmacológico dependerá de las características de la crisis hipertensiva y de la presencia o no de complicaciones.

En la encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral o edema agudo de pulmón están indicados el diazóxido y el nitroprusiato (asociado con furseimida), asociados o no con frenadores de la actividad simpática.²⁸

En otro tipo de complicaciones, como la disección aórtica, es preferible usar betabloqueantes o alfa-metil-dopa, asociados o no con vasodilatadores, debido a la necesidad fundamental de disminuir la velocidad de ascenso de la presión áortica. Para la crisis hipertensiva del feocromocitoma está indicado el mexilato de pentolamina.²⁸

Los pacientes incluidos en este trabajo tenían crisis hipertensivas sin ninguna de las complicaciones mencionadas precedentemente y la única alteración eventualmente asociada fue la insuficiencia cardíaca de grado leve o moderado (27%).

Todos nuestros pacientes presentaron un severo aumento de la presión arterial sistólica; la presión diastólica, en cambio, estuvo moderadamente aumentada en 60% y severamente elevada en 40%. La RVP fue superior a 2.000 dinas/cm⁻⁵/seg en 13 de los 15 casos (86,6%). Considerando como

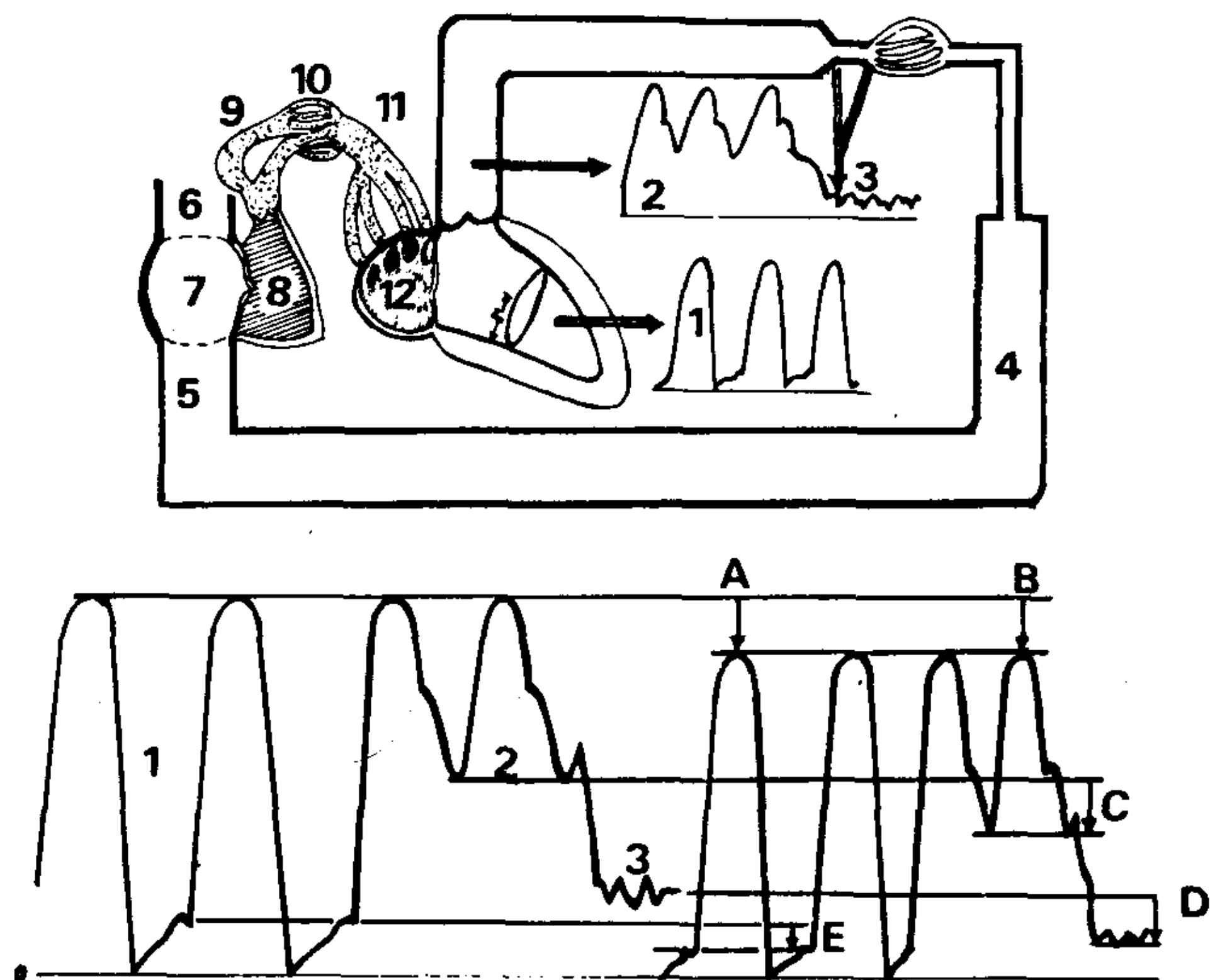


Fig. 1. En la parte superior están esquematizadas: 1) Postcarga ventricular izquierda, que en términos matemáticos es igual a stress sistólico ventricular. $\text{Stres} = (\text{presión sistólica} \times \text{radioventrículo en sístole}) / \text{espesor parietal}$. 2) Impedancia aórtica, que es la relación dada por la presión aórtica dividida por el flujo aórtico instantáneo. 3) Resistencia vascular periférica, definida por el sitio en el cual cae la presión arterial. Se expresa por:

$$\text{RVP} = \frac{(\text{presión arterial media} - \text{presión media aurícula derecha})}{\text{Volumen minuto}} \times 80,$$

expresado dina/cm⁻⁵/seg. 4) Sistema venoso. 5) Vena cava inferior. 6) vena cava superior. 7) Aurícula derecha. 8) Ventrículo derecho. 9) Arteria pulmonar. 10) Capilar pulmonar. 11) Vena pulmonar. 12) Aurícula izquierda. En la parte inferior un paciente con hipertensión arterial. La administración de un fármaco vasodilatador (arteriolar puro o venoarteriolar) induce caída de la resistencia periférica (D), disminuyendo la presión arterial diastólica. Esto se acompaña de disminución de la presión arterial sistólica (B) y de la presión sistólica del ventrículo izquierdo (A); por lo tanto baja la impedancia aórtica (2) y la postcarga ventricular (1). También disminuye la precarga ventricular (E) objetivado por la caída de la presión diastólica del ventrículo izquierdo.

valor máximo normal 1.500 dinas/cm⁻⁵/seg, puede afirmarse que esta variable estaba aumentada en forma moderada o severa en la mayor parte de la población estudiada. Debido a estas características hemodinámicas de elevada presión arterial con alta resistencia arterial sistémica, acompañada de signos de falla cardíaca en 26% de estos pacientes (que presentaban una baja fracción de eyección), estaría indicado un fármaco de acción vasodilatadora.^{18, 20-24}

De los vasodilatadores disponibles preferimos a la nifedipina, por vía sublingual, considerando su corta latencia, su acción sostenida y escasos efectos desagradables, basados en la experiencia previa de nuestro Laboratorio de Hemodinamia y que corrobora los resultados de varias publicaciones.¹⁻⁷ En ninguno de los casos necesitamos asociar otra droga, que hubiese sido necesaria en presencia de elevada frecuencia cardíaca (incremento de activi-

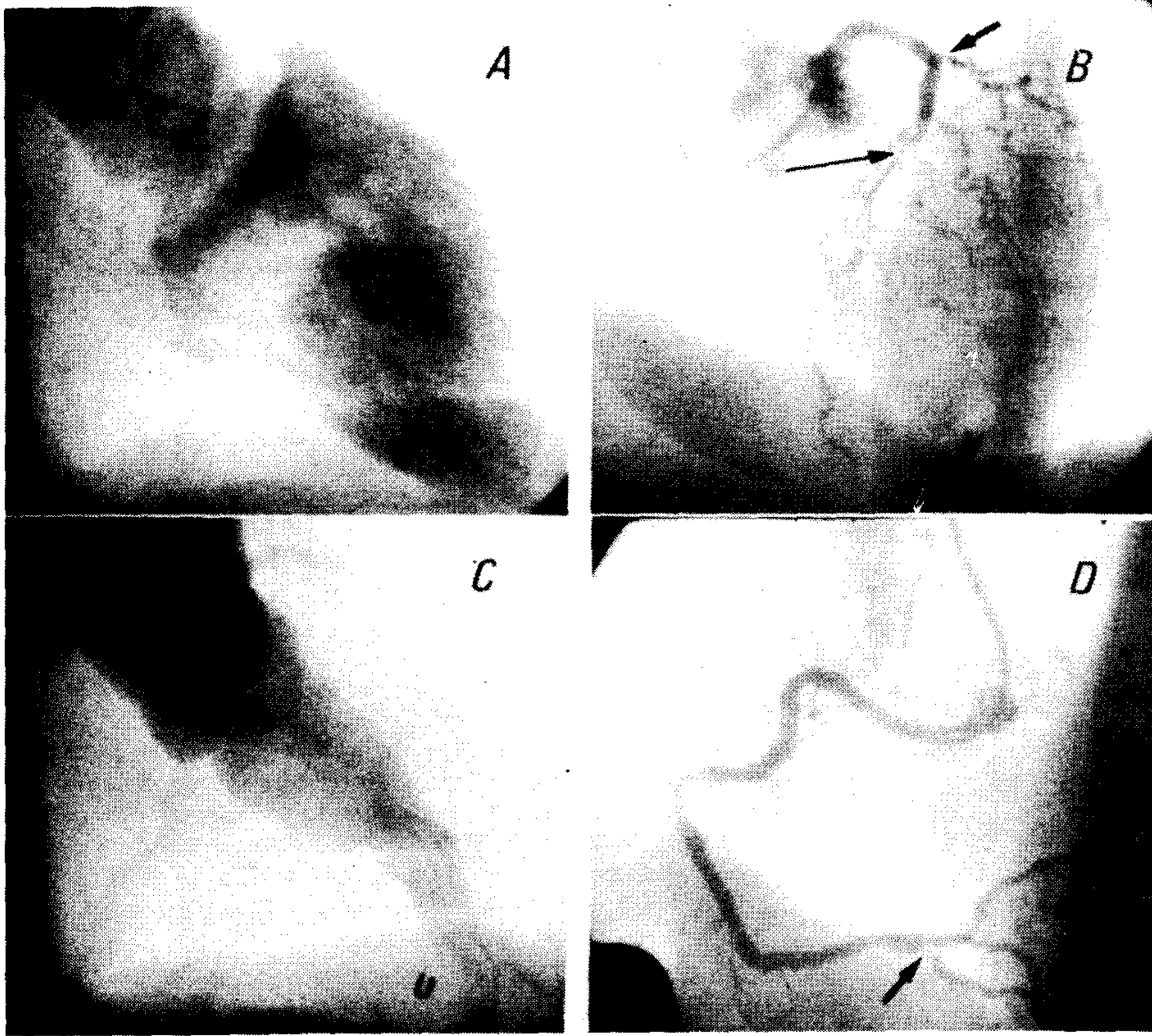


Fig. 2A. Los cuatro fotogramas corresponden al paciente número 3, que tiene la mejor función ventricular de los 15 casos estudiados. Ventriculograma izquierdo en OAD a 30°. El índice de volumen de fin de diástole (A) es de 60 ml/m² y el de fin de sístole (C) 28 ml/m², con una fracción de eyección de 0,70 y leve hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y de tipo apropiado (141 g/m²). La única región alterada es la apical, con severa hipocinesia. La coronaria izquierda, en oblicua anterior izquierda (B), muestra múltiples suboclusiones de la arteria descendente anterior desde la primera perforante y suboclusión proximal de las dos primeras ramas diagonales y de la circunfleja. La coronaria derecha (D) en oblicua anterior izquierda muestra estenosis significativa en tercio medio y suboclusión en el tercio distal.

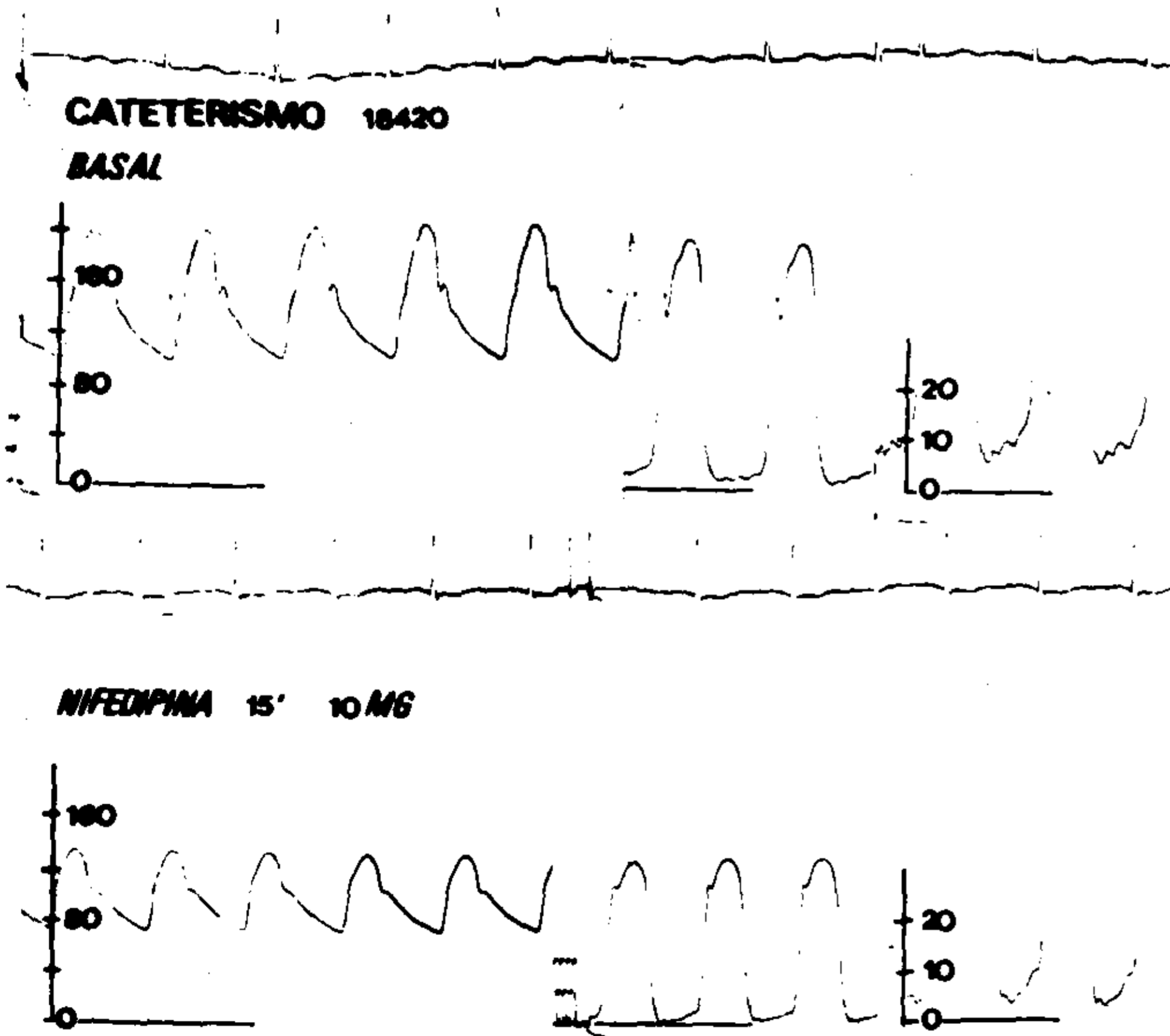


Fig. 2B. Trazado de presión de la aorta (izquierda) y del ventrículo izquierdo con dos rangos diferentes (derecha) del mismo paciente. La presión sistólica está severamente aumentada y de manera leve la presión diastólica de aorta. La presión diastólica de ventrículo izquierdo está levemente aumentada. Fue necesaria una dosis de nifedipina de 10 mg sublingual para normalizar la presión arterial y del ventrículo izquierdo en 11 minutos; el efecto de la droga comenzó a los 7 minutos.

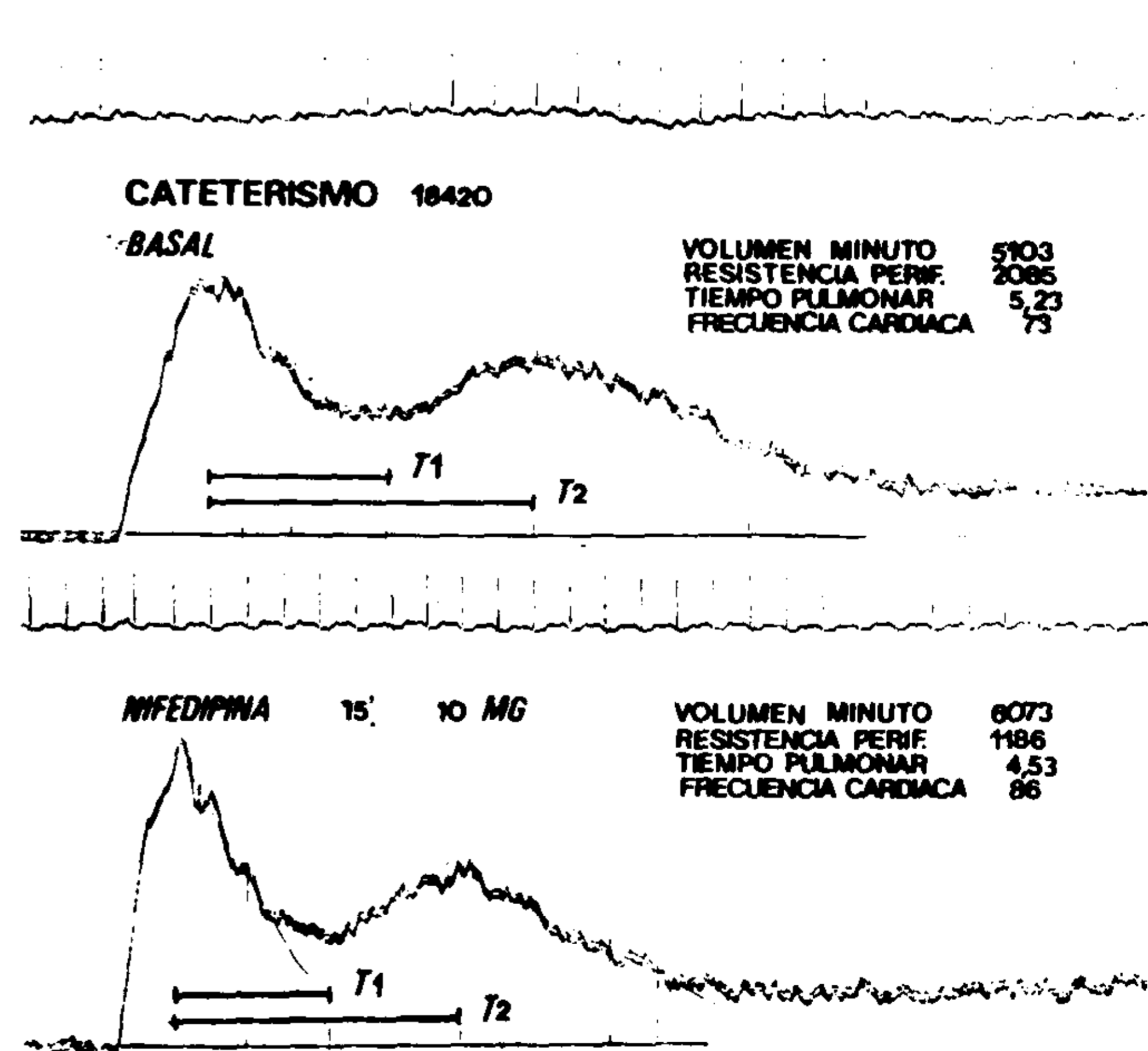


Fig. 2C. Las dos curvas radiocardiográficas pertenecen al mismo paciente. La superior es de control y la inferior fue obtenida 15 minutos después de administrar nifedipina por vía sublingual. En la parte superior se realizó con las cifras de presión arterial elevada. Puede apreciarse la reducción del área (incremento del gasto cardíaco) y del tipo medio circulatorio pulmonar (t1-t2).

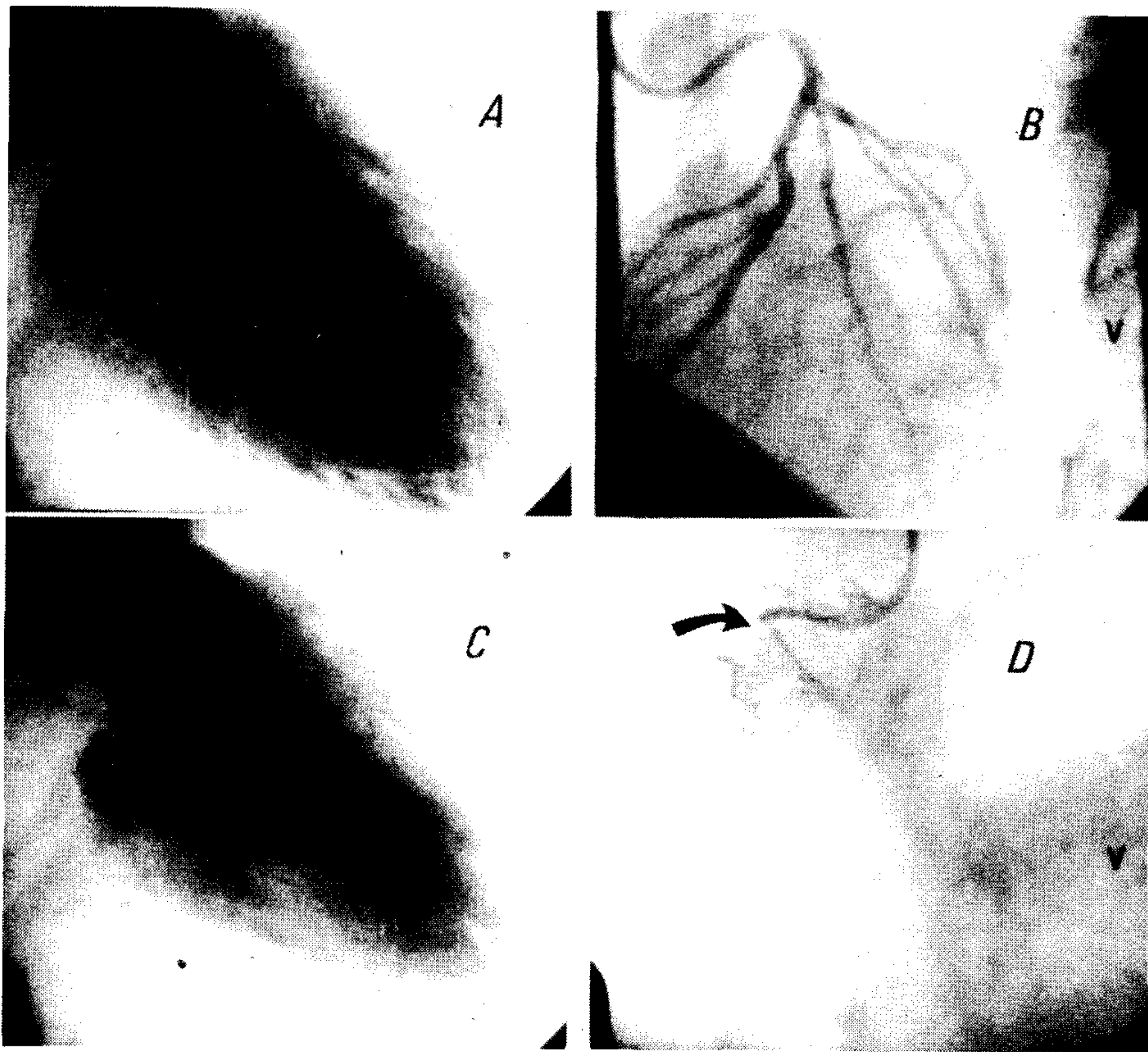
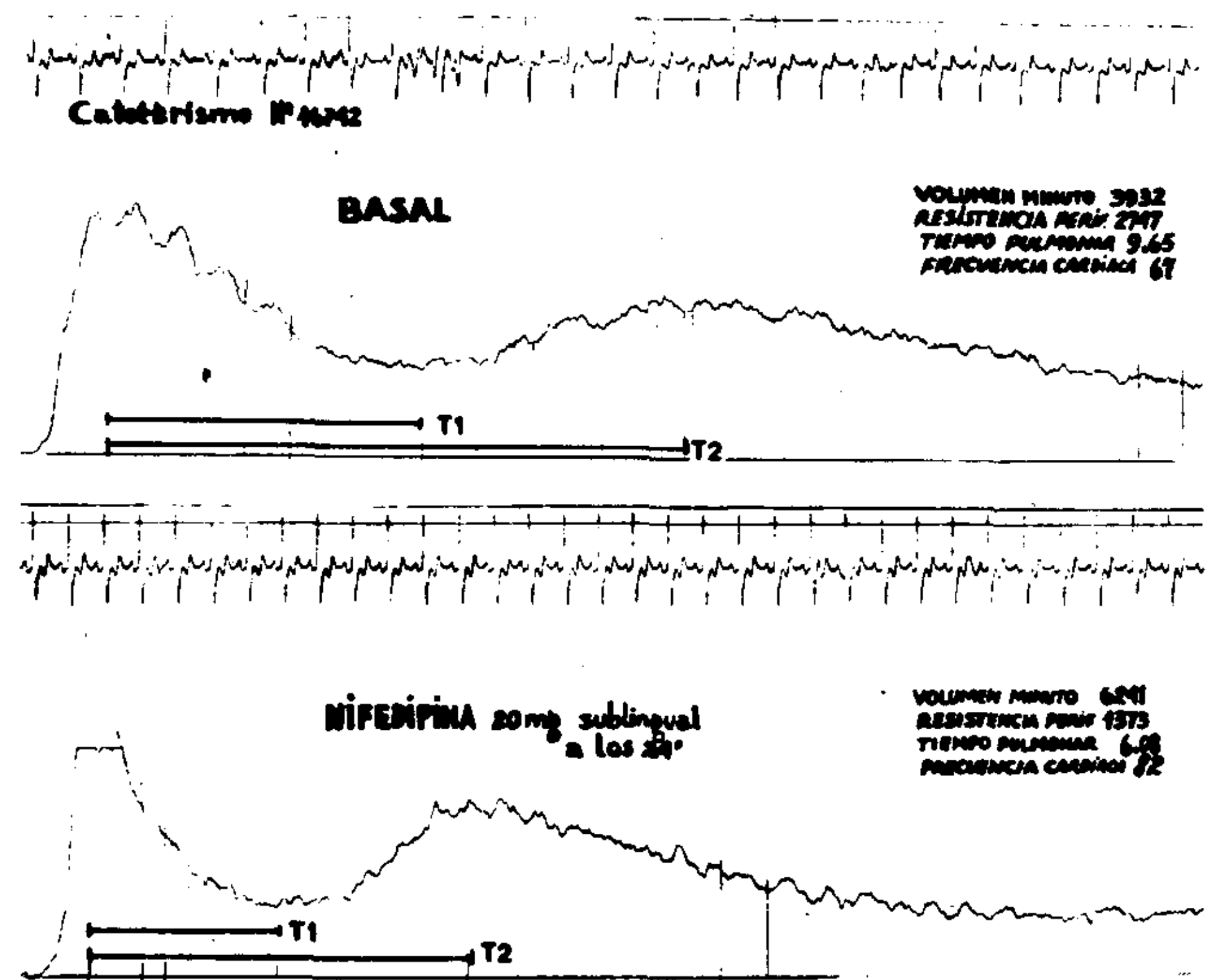
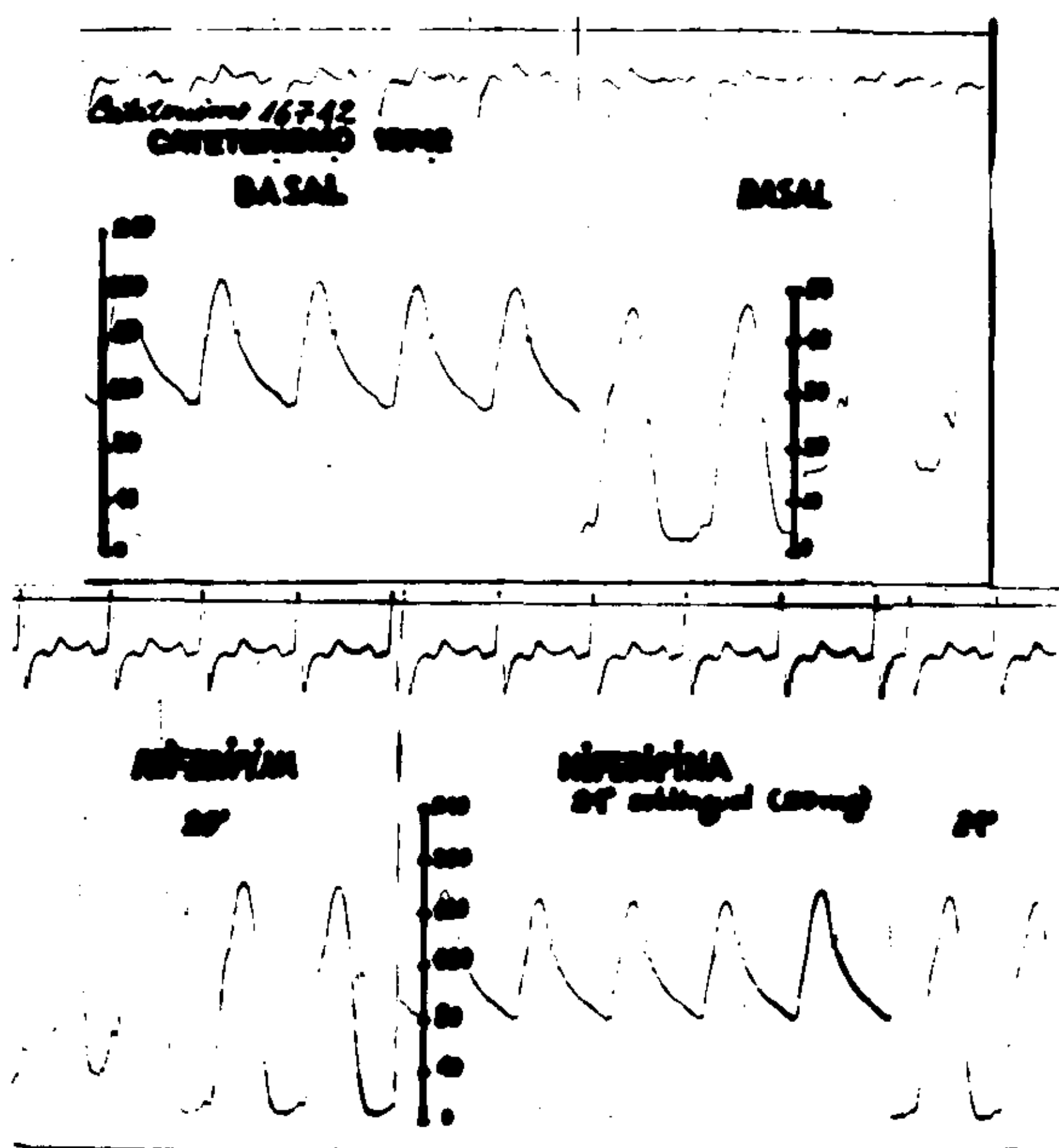


Fig. 3A. Fotogramas del cateterismo correspondiente al paciente número 14, que tuvo el mayor deterioro de la función ventricular izquierda. Ventriculograma izquierdo en OAD a 30°. El volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (A) es de 128,5 ml/m²; el volumen de fin de sístole (C) 79,5 ml/m² y la fracción de eyección de 0,38. La masa ventricular izquierda está severamente aumentada (211 g/m²), correspondiendo a severa hipertrofia, en fase de dilatación. La coronaria izquierda en OAI (B) muestra lesiones no significativas en descendente anterior y circunfleja. La coronaria derecha en OAI (D) está ocluida en el tercio proximal.



dad simpática). En esas condiciones, hay autores que asocian la nifedipina con alfa-metil-dopa⁸ o con betabloqueantes.⁹

En la práctica, cuando se carece de datos hemodinámicos, se puede administrar nifedipina por vía sublingual cuando la presión arterial elevada tiene un moderado o severo incremento de la presión diastólica, que es un fiel exponente del aumento de la resistencia arteriolar periférica.

La nifedipina redujo 24,4% la presión arterial sistólica y 25,6% la presión arterial diastólica. Esto obedeció a una caída del 39,4% del promedio de la resistencia vascular periférica, con el consiguiente descenso de la impedancia aórtica y de la postcarga ventricular izquierda. Ello, asociado a una eventual estimulación simpática (la nifedipina produce aumento de noradrenalina y de la actividad de renina plasmática^{29, 30}), justificaría el aumento promedio del volumen minuto cardíaco del 20,8%. La frecuencia cardíaca aumentó 16,2%, pero dicho efecto guardó relación con la dosis, ya que fue muy superior en aquellos que recibieron 20 mg de nifedipina (Tabla 1).

La presión diastólica del ventrículo izquierdo disminuyó 26,5%, efecto atribuible en parte a la franca disminución de la postcarga ventricular izquierda y probablemente a la acción venodilatadora.

El tiempo medio circulatorio pulmonar disminuyó 16,4%, lo que implica un aumento de la velocidad circulatoria y, por tanto, mayor eficiencia cardiocirculatoria.

La dosis de nifedipina y el intervalo hasta lograr el efecto máximo guardaron relación fundamentalmente con dos variables: severidad de la hipertensión (casos números 4 y 11) y falla cardíaca agregada (casos números 2, 9, 14 y 15).

Los pacientes con significativo aumento de la presión arterial sistólica y moderado aumento de la presión diastólica sin falla cardíaca, respondieron a la dosis de 10 mg y el efecto máximo se obtuvo a los 16 minutos (Figs. 2a, 2b y 2c).

En cambio, en seis pacientes (40%) se necesitaron 20 mg de nifedipina. Ello ocurrió en tres de los cuatro pacientes con baja fracción de eyección; el cuarto (caso número 2 en la Tabla 1) tenía una leve disminución de la fracción de eyección (0,54) y la droga comenzó a actuar a los 14 minutos, y su pico máximo de acción se alcanzó a los 22 minutos. Los tres casos restantes tenían una presión arterial diastólica mayor de 120 mmHg (Figs. 3a, 3b y 3c).

Nuestros hallazgos indican que la nifedipina desarrolló una franca acción antihipertensiva y produjo una mejoría cardiocirculatoria ostensible.

Su indicación como droga de efecto rápido está relacionada con el tiempo que demora en producir su efecto máximo, que es, en promedio, de 15 minutos en los hipertensos moderados y de 25 minutos en los severos o con falla cardíaca agregada. En estos últimos es necesario duplicar la dosis.

El comportamiento antihipertensivo de la nifedipina sublingual es similar en pacientes con o sin enfermedad coronaria asociada.

La ausencia de efectos indeseables en la población estudiada permitió efectuar el cateterismo cardíaco sin ningún problema. Además, se realizaron controles horarios después del cateterismo cardíaco, administrando como dosis sostenida 10 mg de nifedipina cada 6 horas, verificándose valores estables de presión arterial durante 24 horas.

SUMMARY

Calcium-blocker agents produce vasodilatation, hence they should be useful for the treatment of arterial high treatment of arterial high blood pressure. Sublingual nifedipine has a rapid onset of action, so it might be a useful drug in hypertensive crises. Fifteen severe hypertensive patients submitted for cinecoronariographic studies were hemodynamically evaluated because all of them had high arterial blood pressure at that time. They received 10 to 20 mg of sublingual nifedipine after aortic and left ventricular pressure were measured. Cardiac output was calculated by radio-cardiographic. All these measurements were repeated during maximal antihypertensive action of the drug. Mean aortic pressure fall from $205 \pm 8 / 117 \pm 10$ to $155 \pm 10 / 87 \pm 6$ mmHg; this was associated to a decrease of systemic vascular resistance (2.438 ± 488 to 1.478 ± 236 dyn/cm⁻⁵/sec). Cardiac output rose from 5.008 ± 790 to 6.051 ± 683 ml/min. Left ventricular and diastolic pressure dropped significantly. In patients with moderate elevation of diastolic arterial blood pressure and without cardiac failure the optimal dose of nifedipine was 10 mg, it began to act after 6 to 8 minutes had its maximal effect at the 16th minute. Patients with arterial diastolic pressure beyond 120 mmHg or left cardiac failure needed a doubled dose of nifedipine, its maximal effect was achieved after 22 minutes and the onset of action began just at the 14th minute. Heart rate rose 16.2%, having a positive correlation with doses. Seventy three percent of patients had significant organic coronary heart disease and 26% of them had severe left ventricular dysfunction. Conclusion: sublingual

nifedipine has a good antihypertensive effect which depends on diastolic arterial pressure level and the bindness of left ventricular function. Besides the normalization of arterial blood pressure, nifedipine clearly improves hemodynamic parameters.

BIBLIOGRAFIA

- Murakami M, Murakami E, Takekoshi N, Tsuchiya M, Kin T, Onoe T, Takeuchi N, Funatsu T, Hara S, Tshire S, Mifune J, Maeda M: Antihypertensive effect of 4 (2'-nitrophenyl)-2,6 dimetil-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonic acid dimethylester (nifedipine, Bay-a 1040). A new coronary dilator. *Jpn Heart J* 13: 128, 1972.
- Gerstenblith G, Ouyand P, Achuff SC, Bulkley BH et al: Nifedipine in unstable angina. A double-blind, randomized trial. *N Engl J Med* 306: 885, 1982.
- Muller JE, Gunther SJ: Nifedipine therapy for Prinzmetal's angina. *Circulation* 57: 137, 1978.
- Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation* 59: 1056, 1979.
- Thibonnier M, Bonnet F, Coriol P: Antihypertensive effect of fractionated sublingual administration of nifedipine in moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 17: 161, 1980.
- Baglivo H, del Río M: Evaluación del tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial mediante la asociación de nifedipina y diuréticos. *Rev Arg Cardiol* 51: 214, 1983.
- Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Moruzzi P: Nifedipine: a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther* 22: 528, 1977.
- Guazzi M, Fiorentini C, Olivari MT, Bartorelli A, Necchi G, Polese A: Short-and long-term efficacy of calcium-antagonistic agent (nifedipine) combined with methildopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation* 61: 913, 1980.
- Glimore E, Weil J, Chidsey C: Treatment of essential hypertension with a new dilator in combination with beta-adrenergic blockade. *N Engl J Med* 282: 521, 1970.
- Comité de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología: Criterios de clasificación, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Editor: SAC. Patrocina: Fundación Cardiológica Argentina, 1979.
- Pujadas G, Fiore C, Garlando C et al: El radiocardiograma. In: Dto de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (ed): La arteriografía coronaria (Cap XII). Buenos Aires, 1977.
- Donato L, Giuntini C, Lewix ML et al: Quantitative radiocardiography. *Circulation* 26: 174, 1962.
- Sandler H, Dodge HT: The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 75: 325, 1960.
- Dodge HT, Sandler H, Baxley WA, Hawley RR: Usefulness and limitations of radiocardiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol* 18: 10, 1966.
- Dustan HA, Tarazzi RC: Hemodynamic abnormalities of adolescent hypertension. In New MI, Levine LS (eds): Juvenile Hypertension, p 181. Raven Press, New York, 1977.
- Baglivo HP, del Río M, pujadas G: Correlación entre el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica en una población de normotensos y otra de hipertensos esenciales crónicos. *Rev Argent Cardiol* 48: 188, 1980.
- Hallock P, Benson IC: Studies on the elastic properties of isolated human aorta. *J Clin Invest* 16: 599, 1937.
- Zellis R, Flaim SF: Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 24: 437, 1982.
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Manning RP, Norman RA, Ferguson JD: A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ Res* 35: 159, 1974.
- Opie LH: VI Vasodilating drugs. *Lancet* 1: 966, 1980.
- Simposium on vasodilator and inotropic therapy of heart failure. *Am J Med* 65: 101, 1978.
- Burch GE: Evidence for increased venous tone in chronic congestive heart failure. *Arch Intern Med* 98: 750, 1956.
- Johnson JB, Gross JF, Hole E: Effects of sublingual nitroglycerin on pulmonary artery pressure in patients with failure of the left ventricle. *N Engl J Med* 257: 1114, 1957.
- Majid PA, Sharma B, Taylor SH: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 2: 719, 1971.
- Davis JO, Laragh JH, Selwyn A (eds): Hypertension. Mechanisms, Diagnosis and Management. HP Publishing Co Inc Publishers, New York, 1977.
- McMahon FO: Management of Essential Hypertension. Futura Publishing Co Inc, New York, 1978.
- Onesti G, Best AN: Hypertension: Mechanisms, Diagnosis and Treatment. In Brest AN, (ed): Cardiovascular Clinics. FA Davis Co, Philadelphia, 1978.
- Richardson DW, Raper A, Havell: Management of complicated hypertension including hypertensive emergencies. In Onesti G, Brest AN (eds): Hypertension: Mechanisms, Diagnosis and Treatment, pp 227-241. FA Davis Co, Philadelphia, 1978.
- Aoki K, Yoshida T, Kato S, Tazumi K, Sato I, Takikawa K, Hotta K: Hypertensive action and increased plasma renin activity by Ca^{++} antagonist (nifedipine) in hypertensive patients. *J Heart J* 17: 479-484, 1976.
- Lederballe Pedersen O, Nikkelsen E, Christensen NJ, Kornerup HJ, Pedersen EB: Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Europ J Clin Pharmacol* 15: 235, 1979.