

Efecto de la Administración prolongada del sulfato de isocaramidina (Declinax)^x en la Hipertensión arterial sistémica

Por los doctores

ALBERTO E. PALENCIA, LUIS E. DEL ZAR, RICARDO URRIBARRI,
JUAN A. DEMONTE y HECTOR MOGUILEVSKY

Habiendo demostrado en una experiencia clínica anterior de corta duración¹ la acción antihipertensora del sulfato de isocaramidina, se consideró de interés valorar el efecto terapéutico en un mayor número de enfermos y durante un período más prolongado de observación.

MATERIAL Y METODO

El sulfato de isocaramidina se utilizó en una serie de 42 enfermos con hipertensión arterial sistémica que concurren al Servicio de Cardiología del Hospital "T. Alvarez"; 7 de ellos ya habían recibido la droga con anterioridad.

El tratamiento se realizó en forma ambulatoria y los enfermos suspendieron otras drogas antihipertensoras por lo menos 8 días antes de comenzar la experiencia. Durante la misma, 3 pacientes estuvieron simultáneamente medicados con digitálicos y diuréticos por padecer de insuficiencia cardíaca y otros 3 con digital por fibrilación auricular. A 4 enfermos se les administró durante el tratamiento sedantes y 1 tomó antidiabéticos orales. Con el objeto potenciar el efecto de la droga, en 2 pacientes se asoció-diuréticos tiazídicos durante un tiempo variable. No fueron impuestas restricciones dietéticas de ningún tipo excepto en los casos de insuficiencia cardíaca y diabetes.

En el Cuadro N^o 1 se muestra la distribución de los enfermos por edad y sexo. La edad promedio para todo el grupo fue de 55 años, con una mínima de 40 y una máxima de 73.

Luego de un período de control, cuyo promedio fue de 9 días (mínimo 5 y máximo 28), durante el cual se registró la presión arterial día por medio, se comenzó con la administración del sulfato de isocaramidina.

El tiempo de duración del tratamiento se señala en el Cuadro N^o 2. Éste osciló entre 41 y 300 días.

Las dosis empleadas figuran en el Cuadro N^o 3, siendo la mínima y la máxima de 40 y 160 mg respectivamente. El criterio de dosificación fue obtener la mayor aproximación a las cifras tensionales consideradas normales (150-90 mm Hg) sin provocar efectos secundarios en la medida de lo posible y adaptándose a la edad del paciente y a las complicaciones viscerales presentes. La droga en ensayo fue administrada en comprimidos conteniendo cada uno 20 mg de sustancia activa, después de las comidas y en tomas individuales de 10 a 40 mg, según la dosis que estuviera recibiendo el enfermo.

El control de la presión arterial se hizo siguiendo siempre el mismo procedimiento: en horas de la mañana se registró la presión arterial inicial en posición de pie, luego de lo cual el enfermo se mantuvo en reposo por lo menos 10' en decúbito dorsal, efectuándose la medición en dicho decúbito y a continua-

* Declinax "Roche", Marca registrada.

Hospital "Teodoro Alvarez"- Servicio de Cardiología - Jefe: Dr. Luis E. Del Zar.

ción en posición de pie. En cada registro se realizaron 3 mediciones consecutivas y se obtuvieron los promedios respectivos. Al comienzo del tratamiento los controles se efectuaron semanalmente y con posterioridad, en un gran porcentaje de enfermos, a intervalos de 2 a 3 semanas. Siempre se utilizó tensiómetro a mercurio y en los controles actuó un solo observador para cada paciente. La dosificación estuvo solamente a cargo de uno de nosotros. En cada observación se hizo el examen cardiológico de rutina. Durante el período de control se realizó electrocardiograma, radiografía de tórax, examen de fondo de ojo y las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, eritrosedimentación, uremia, glucemia, orina completa, reacción de Hanger, reacción del timol, fosfatasa alcalina, colesterol y proteínas, a intervalos variables de 2 a 3 meses.

RESULTADOS

Los resultados se muestran en los Cuadros Nos. 4, 5 y 6. Fueron sometidos al análisis estadístico por el método de *t* para pequeñas muestras², el que demuestra que los mismos son altamente significativos.

COMENTARIOS

Los resultados obtenidos confirman la acción antihipertensora del sulfato de isocaramidina sobre cuyas propiedades y mecanismos de acción ya se ha discutido en un trabajo anterior¹.

Después de su administración prolongada surge el hecho de que en un alto porcentaje de enfermos se produce cierto grado de tolerancia o acostumbamiento al efecto terapéutico tal como lo demuestra la dificultad de mantener la acción antihipertensora con una misma dosificación la que, en consecuencia, debió ser progresivamente aumentada. Este fenómeno, que ha sido señalado también por otros autores³, parece ser tanto más importante cuanto más severa, en lo que respecta a las cifras tensionales, es la hipertensión del enfermo. Los pacientes que pudieron mantenerse con una dosis más o menos estable son aquellos en los cuales la presión arterial era relativamente menos elevada.

La tentativa de potenciar en un pequeño número de enfermos la acción an-

tihipertensora de la droga con diuréticos tiazídicos fue infructuosa. En cambio, la asociación de sedantes nerviosos permitió en otro grupo de pacientes continuar durante un tiempo con la misma dosificación sin abolir totalmente el efecto de acostumbamiento. Este efecto de ninguna manera invalida su acción hipertensora, ya que en todos los casos de muestra serie fue posible reducir las cifras tensionales con el aumento de la dosis, salvo en 2 pacientes en los cuales la aparición de marcados efectos secundarios impidió el aumento de la misma. De todos modos, este fenómeno disminuye la utilidad de la droga bajo el punto de vista práctico y económico.

También hemos observado que la acción antihipertensora no solamente es distinta para cada enfermo, sino que varía también en el mismo enfermo sometido a la misma dosis. Esta variación obliga a la observación frecuente del paciente y desde luego limita la utilidad de la droga para un tratamiento ambulatorio a largo plazo sin un control frecuente de las cifras tensionales.

Cabe destacar que en esta serie de enfermos se observó un porcentaje de efectos secundarios relativamente elevado (64,28 %). Sin embargo, solamente en 2 casos (4,70 %) hubo necesidad de suspender la medicación; en 3 se interrumpió por pocos días y 6 pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor. En los 16 restantes las molestias no impidieron proseguir con la misma dosis y aún mayor.

Los efectos secundarios más frecuentes son los que resultan de la hipotensión ortostática. Así hemos observado, solos o asociados, mareos desde ligeros hasta lipotimias en 22 enfermos, astenia en 13 y dolor al esfuerzo en piernas y brazos en 3. Se presentó angina de pecho en 5 pacientes (11,90 %), 3 de los cuales la habían tenido ya antes de la medicación, pero, dado que su aparición coincidió con un manifiesto descenso tensional, se puede conjeturar que estaba vinculada a la acción farmacológica de la droga a través del descenso de la presión arterial.

Es interesante señalar que 1 paciente presentó aumento pasajero de la diuresis nocturna y 2 edemas marcados de ambas piernas. Otros efectos secundarios que se observaron, aislados o acompañado a los ya descritos, y en menor fre-

CUADRO Nº 1
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

Años	Sexo		Nº de casos
	Masculino	Femenino	
31 a 40	1	2	3
41 a 50	4	6	10
51 a 60	8	11	19
61 a 70	5	4	9
71 a 80	—	1	1
Totales	18	24	42

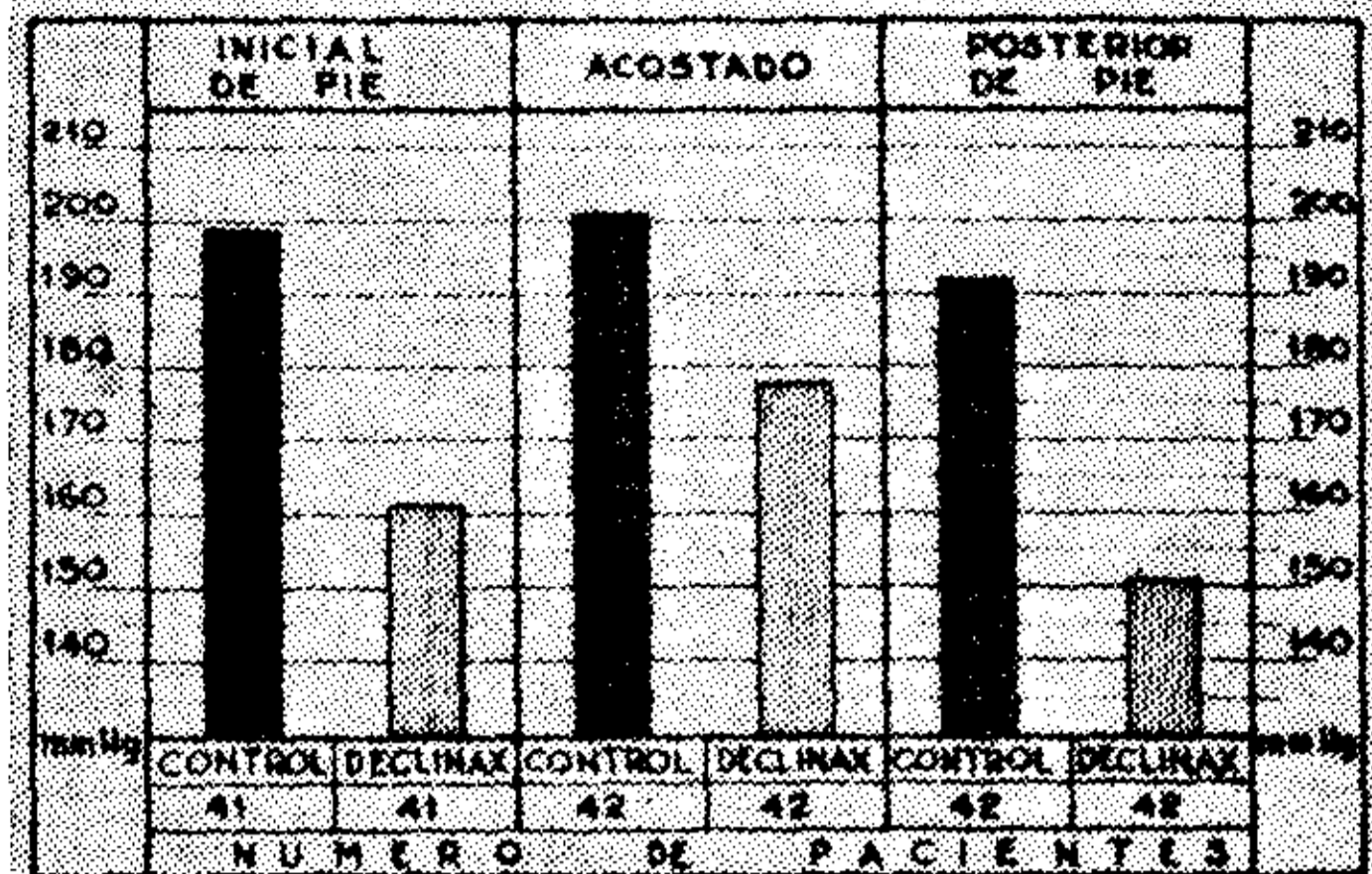
CUADRO Nº 2
DURACION DEL TRATAMIENTO

Tiempo	Nº de casos
Hasta 2 meses	3
De 2 a 4 meses	9
De 4 a 6 meses	4
De 6 a 8 meses	9
De 8 a 10 meses	17

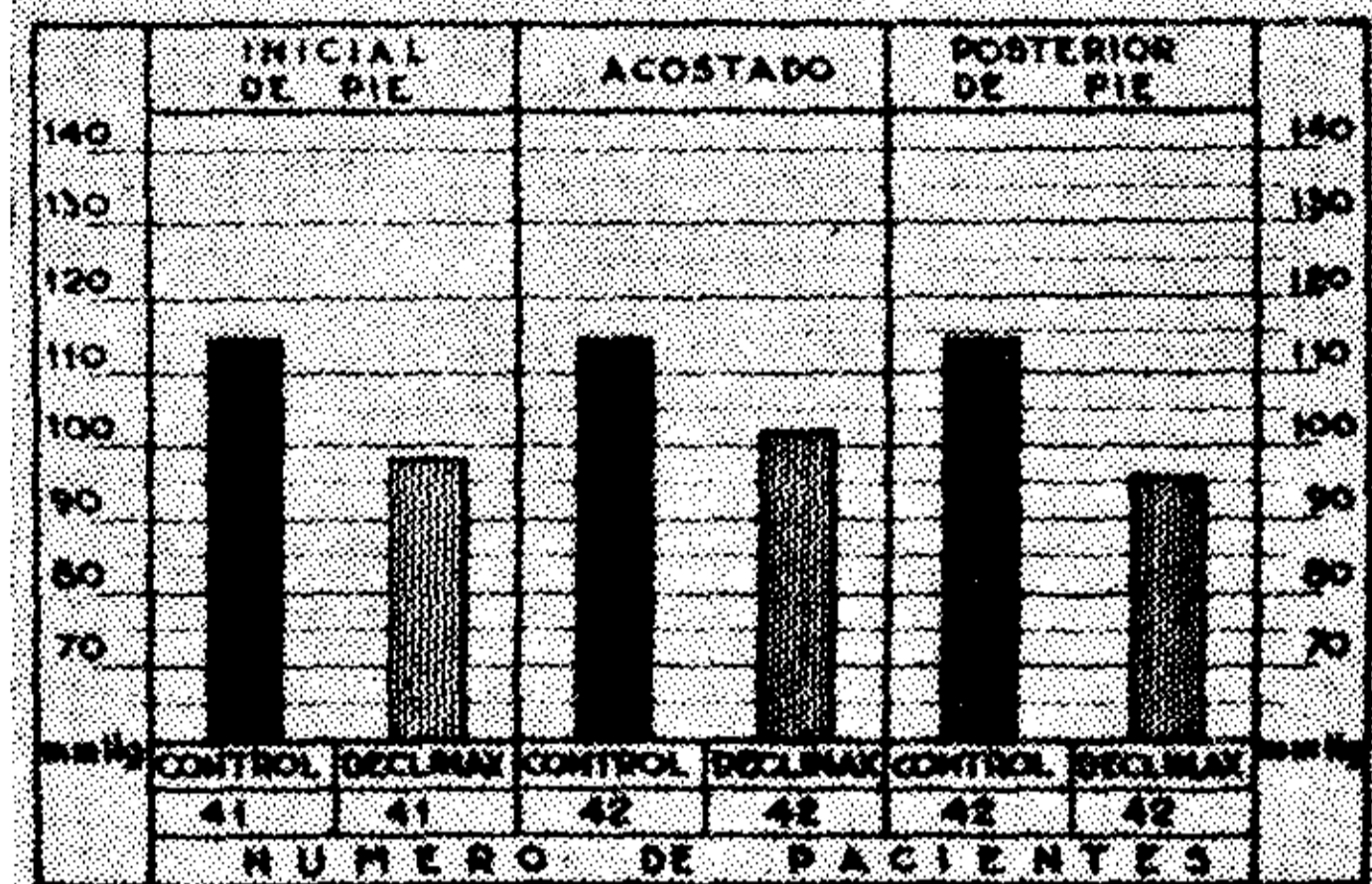
CUADRO Nº 3
DOSIS

Mg. por día	Nº de casos
40	2
40 - 60	7
40 - 80	7
60	4
60 - 80	5
60 - 90	4
60 - 100	6
60 - 120	4
60 - 140	1
60 - 160	2

CUADRO Nº 4
PRESION ARTERIAL SISTOLICA



PRESION ARTERIAL DIASTOLICA



CUADRO Nº 5

DESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL
INICIAL DE PIE ACOSTADO POSTERIOR DE PIE
Sistólica Diastólica Sistólica Diastólica Sistólica Diastólica

mm Hg.	Nº DE CASOS		Nº DE CASOS		Nº DE CASOS		Nº DE CASOS		Nº DE CASOS		Nº DE CASOS	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
Más de 30	27	65.85	1	2.43	11	26.19	—	—	31	73.80	5	11.90
De 21 a 30	8	19.51	12	29.25	12	28.57	5	11.90	4	9.52	9	21.42
De 11 a 20	5	12.19	19	46.34	13	30.95	18	42.85	4	9.52	22	52.38
De 0 a 10	1	2.43	8	19.51	5	11.90	19	45.23	3	7.14	6	14.28
Aumento de presión Art.	—	—	1	2.43	1	2.38	—	—	—	—	—	—

CUADRO Nº 6 RESULTADOS Y ESTUDIO ESTADISTICO

Posición	Presión arterial	Control	Declinax	Diferencia	Valor -P
Inicial	Sistólica	199	161	38	< 0.001
De pie	Diastólica	114	98	16	< 0.001
Acostada	Sistólica	201	178	23	< 0.001
Acostada	Diastólica	114	102	12	< 0.001
Posterior	Sistólica	192	151	41	< 0.001
De pie	Diastólica	114	96	18	< 0.001

CUADRO Nº 7

EFFECTOS SECUNDARIOS

Asintomáticos	15 casos
Con efectos colaterales	27 casos

FRECUENCIA Y TIPO

Mareos	22
Astenia	13
Angor de esfuerzo	5
Somnolencia	3
Dolor al esfuerzo de brazos y piernas	3
Sequedad bucal	5
Trastornos nasales	2
Hinchazón de piernas	2
Nicturia	1
Alteraciones sexuales	2
Molestias gástricas	2
Asintomáticos	15

cuencia fueron: sequedad de boca (3 casos), trastornos nasales (2 casos), somnolencia (3 casos), molestias gástricas (2 casos) y alteraciones sexuales (2 casos). Algunos de estos efectos colaterales han sido señalados por otros autores^{4, 5, 6, 7}. Estuvieron totalmente asintomáticos 15 enfermos (35,72 %), varios de ellos recibiendo altas dosis de la droga y con descensos manifiestos de la presión arterial.

También debemos destacar que los efectos secundarios señalados no guardan relación con la dosis utilizada, aun en el mismo enfermo.

Los exámenes de laboratorio realizados no mostraron alteraciones significativas.

CONCLUSIONES

La observación relativamente prolongada de la acción antihipertensora del sulfato de isocaramidina en una serie de 42 pacientes permite llegar a las siguientes conclusiones:

1. — La droga tiene efectiva acción antihipertensora que, como ya hemos señalado¹, es mucho más evidente en ortostatismo. Se obtuvieron descensos tensionales mayores de 30 mm Hg para la presión arterial sistólica en posición de pie en el 65,85 % de los casos (27 enfermos) y en el 26,19 % de los casos (11 enfermos) en posición acostada. Para la presión arterial diastólica hubo disminución de pie en el 31,68 % (13 enfermos) mayores de 20 mm Hg en posición acostada.

2. — Es de lamentar que la droga desarrolle con frecuencia tolerancia o acostumbramiento que, si bien no anula su acción antihipertensora pues ésta se restablece aumentando la dosis, limita su empleo por razones de orden práctico. En 2 casos se trató sin resultado de compensar esta pérdida de acción agregando diuréticos tiazídicos.

3. — Un elevado porcentaje de pacientes tuvo efectos secundarios, siendo los más importantes imputables a la hipotensión ortostática. En la mayor parte de los enfermos de esta serie los efectos secundarios no impidieron la continuación del tratamiento.

4. — Por las razones ya enunciadas pensamos que, a pesar de constituir un avance farmacológico importante en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y de ser su efecto comparable probablemente con ventaja con el de otros fármacos antihipertensores, el sulfato de isocaramidina es una droga de difícil manejo que no se adapta fácilmente para el tratamiento ambulatorio y prolongado de enfermos que no pueden ser controlados con frecuencia por el médico. Debemos señalar que esta circunstancia puede extenderse a todas las demás drogas modernas que tienen un efecto antihipertensor manifiesto.

RESUMEN

En una serie de 42 enfermos con hipertensión arterial sistémica se estudia el efecto antihipertensor del sulfato de isocaramidina (Declinax). Se comentan los resultados obtenidos, los efectos secundarios y se hacen algunas consideraciones sobre la posibilidad de su empleo en el tratamiento de la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFIA

1. Palencia, A. E., Del Zar, L. E., Giudice, H. A., Urribarri, R., Conti, L. y Urribarri, R.: Acción del Ro 5-3307/1 en la hipertensión arterial sistémica. *Día Méd.*, 1965, N° 6, pág. 81-3.
2. Bancroft, H.: Introducción a la bioestadística. EUDEBA, Buenos Aires, 1960, página 205.
3. Questa, U y Coppo, L. T.: Resultados terapéuticos obtenidos con el empleo de un nuevo agente hipotensor, el Ro 5-3307 (Declinax). *Sem. Méd.*, 1965, 126, N° 11, pág. 513-8.
4. Hazan, J., Dighiero, J., Hazan, E., Horjales, J. O. y Aguirre, C. V.: Una nueva droga hipotensora: el sulfato de isocaramidina (Ro 5-3307/1). Ensayo clínico. VII Congreso Interamericano de Cardiología, Montreal, 14-19 de junio de 1964.
5. Hurowitz, B. D., Abrams, W. B. y Pocolinko, R.: Preliminary report on Ro 5-3307/1 a new antihypertensive agent. *Newark Beth Israel J.*, 1963, 14:192-6.
6. Finnerty, F. A. (Jr.): Newer antihypertensive drugs. *Med. Clin. North Am.*, 1964, 48:329-33.
7. Buzzi, A.: Tratamiento de la hipertensión arterial con el Ro 5-3307. *Med. Panamericana*, 1965, 23, N° 3, pág. 61-3.

Nota: Agradecemos a Productos Roche S.A.Q. e I. la provisión de su droga experimental Ro 5-3307 (Declinax) y la información científica correspondiente, utilizadas en la realización del presente estudio.