

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas

Autor: [Dr. David Reina Álvarez](#). Publicado: 05/12/2008 |

[Cardiología](#) , [Medicina de Urgencias](#) [Revista Electronica de PortalesMedicos.com](#) Volumen III. Numero 8 - Mayo 2008

(Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas. 1)

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensiva.

Dr. David Reina Álvarez. Dr. en Medicina. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Medico intensivista pediatra.MSC en emergencias y urgencias médicas. Profesor instructor

Centro de Diagnóstico Integral (CDI) Brisas Del Aeropuerto. Maturín. Monagas. Febrero/2006-Enero/2007. Misión Médica Cubana. Estado Monagas. Municipio Maturín. República Bolivariana de Venezuela

Resumen

Se realizó una investigación prospectiva no experimental, longitudinal de cohorte acerca del uso del Dinitrato de isosorbide oral en la urgencia hipertensiva pudiendo correlacionar su uso con la nifedipina y el captopril, medicamentos de eficacia comprobada en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. Se estudiaron 120 pacientes con este diagnóstico, distribuidos aleatoriamente en tres grupos, los cuales recibieron 10 miligramos de nifedipina o dinitrato de isosorbide y 50 miligramos de captopril.

Se pudo constatar que a los que se le administró dinitrato de isosorbide se logró un control más rápido de su tensión arterial que a los que se les administraron los otros dos fármacos. La cefalea constituyó la reacción adversa más frecuente. Una vez más nos encontramos frente a una alternativa de tratamiento efectiva e inocua para minimizar los síntomas de la urgencia hipertensiva y evitar las complicaciones que de ella se derivan cuando alargamos el tiempo para llevar la tensión arterial a los niveles normales. Por lo tanto sugerimos que se realicen estudios similares en cuanto a la utilización de este fármaco en la urgencia hipertensiva por su valor y los pocos efectos adversos que ocasiona su uso.

Palabras clave: Urgencia hipertensiva, dinitrato de isosorbide

La Misión Médica Cubana en la República Bolivariana de Venezuela se ha desarrollado en el contexto de la Misión Barrio Adentro, escenario de miles de episodios cálidos y humanos en la historia de llevar salud a miles y miles de personas sencillas, pobres y marginadas que por vez primera reciben asistencia médica en sus propias casas. En el año 1999 a raíz de la tragedia de Vargas se hace un llamado a los médicos cubanos para brindar ayuda a este hermano país. Por el buen trabajo realizado, el alcalde del Municipio Libertador realiza un convenio con el Gobierno Revolucionario Cubano, con el fin de establecer un marco de colaboración con la Salud Pública Venezolana en lo referente a los sectores más pobres y desprotegidos. A partir de aquí se extiende este convenio a todo el país y se instala la misión Barrio Adentro I.

Los primeros 58 médicos se ubicaron en diez de las parroquias más pobres de Caracas, luego este programa se fue extendiendo por todo el territorio Nacional En el estado Monagas llegó la primera brigada el 24 de octubre del 2003 con un total de 105 médicos, en ésta misma fecha se inició el servicio médico en nuestra parroquia. Con el creciente desarrollo de esta misión se hace necesario crear centros de apoyo a la atención médica donde haya facilidades para realizar una atención más especializada con lo que surge Barrio Adentro II.

En el año 2005, comienzan a ofrecer servicios los Centros de Diagnóstico Integral (CDI) donde se estudian los pacientes con medios diagnósticos, algo que no era imposible anteriormente y, además, se comienza a disponer de ingresos para las emergencias médicas. Se crean las llamadas salas de terapia intensiva de adultos y de observaciones, aumentando el número de diagnósticos certeros y con alta calidad científica.

La hipertensión arterial es el trastorno cardiovascular más común en los Estados Unidos, afecta al 10% de la población aproximadamente 60.000.000 habitantes, la presencia de este trastorno se asocia a un riesgo elevado de accidente cerebro vascular, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca y lo que es más importante enfermedad coronaria asociada con infarto agudo del miocardio y muerte súbita.(1,2,3,4). La incidencia de la hipertensión arterial aumenta con la edad desde un 5% a los 20 años hasta un 45% a los 70 años, en la juventud los hombres tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión que las mujeres, entre los ancianos sucede lo inverso. Las personas de raza negra y de origen hispano tienen mayor incidencia de hipertensión. (5, 6, 7,8).Además es la enfermedad crónica más frecuente en todos los países desarrollados, calculándose su incidencia entre un 15 a un 20% de la población adulta.

En Venezuela, se han realizado estudios epidemiológicos con datos de sumo interés que sugieren una prevalencia de hipertensión arterial entre el 15 y 43% de la población general. La frecuencia mayor se encuentra en los estados orientales, especialmente Nueva Esparta, quizás debido a una mayor ingesta de alimentos ricos en sal y en el área del Estado Miranda, donde el predominio de la raza negra es evidente (9, 10,11). El estudio más extenso reportado en Venezuela (1994), con una muestra de 15.000 habitantes en visitas domiciliarias reportó que la presión sanguínea elevada tendía a ser mayor en hombres hasta los 50 años, más allá de esta edad su frecuencia decrece y las mujeres tienden a ser más hipertensas a partir de los 50 años. Un total de 61,3% de los hipertensos tenían conocimiento de su condición; el 45,9% estaba en tratamiento y solamente el 14% del total de hipertensos tenía la presión sanguínea bajo control (11).

En el caso específico de Venezuela, la situación no difiere de lo planteado anteriormente. Según el Ministerio de Sanidad y Desarrollo social (M.S.D.S), (2003), dentro de las tres primeras causas de muerte en Venezuela se encuentran "...en orden creciente las enfermedades del corazón con un 21, 35%, seguida por las enfermedades oncoproliferativas, con 12,92%, encontrándose los accidentes en el tercer lugar con un 8.67%", la primera y tercera causa muy relacionada con este factor de riesgo como habíamos referido anteriormente. (11,12)

La hipertensión arterial constituye un problema de salud a escala mundial por las complicaciones e implicaciones que tiene en la morbilidad y la mortalidad de la población mayor de 15 años de edad. Se trata de una enfermedad frecuente, fácil de detectar y de tratar, asintomática en ocasiones y de complicaciones potencialmente mortales si no se corrigen las cifras anormalmente elevadas de presión arterial. La hipertensión arterial ha sido reconocida como el marcador de riesgo cardiovascular mayor o más nocivo, y existe la evidencia de que la elevación de la presión arterial incrementa la probabilidad de enfermedad isquémica del corazón, de apoplejía, de aterosclerosis y de mortalidad total (1,2). Es un problema de salud comunitaria por su elevada trascendencia sanitaria, económica y social.

Además, la hipertensión arterial constituye la tercera parte de los motivos de consulta en la atención primaria, el primero entre todas las afecciones crónicas y además, origina un alto número de personas con incapacidad laboral. (3, 5,8) La Organización Mundial de la Salud se ha referido a la hipertensión arterial como el "asesino silencioso", para poner de manifiesto su destacado papel en la génesis del daño de órganos vitales.

La hipertensión es un problema médico muy común en el mundo entero. No es raro encontrar diferentes tipos de situaciones clínicas acompañadas de crisis hipertensivas y elevaciones agudas de la presión arterial (1,3). Así indudablemente, los diferentes especialistas médicos se encontrarán con frecuencia con pacientes con hipertensión y crisis hipertensivas. Muchas veces es necesario el rápido control de la presión arterial en el departamento de urgencias, quirófano y unidad de cuidados intensivos. Las crisis hipertensivas son elevaciones agudas de la presión arterial asociadas con daño orgánico final el cual puede poner potencialmente en peligro la vida. (2,4).Si las crisis no son tratadas, aumentará la incidencia de morbilidad, incluyendo síncope, eventos coronarios, insuficiencia cardíaca congestiva, e insuficiencia renal, así como aumento de la mortalidad.

Páginas: « Anterior 1 [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) .

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.2

Varios factores clínicos ejercen su influencia en el enfoque terapéutico del médico cuando maneja la presión arterial. Debido a la prevalencia y gravedad de las crisis hipertensivas así como a la variedad de opciones terapéuticas disponibles, los médicos anestesistas, de urgencias, cirugía y cuidados intensivos deberán

dirigir el manejo de las crisis hipertensivas. Durante muchos años se le confirió un papel preponderante a la elevación de la presión arterial diastólica en el mecanismo de producción del daño en órganos vitales y aún el IV Reporte del Comité Norteamericano sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, de 1988, basó su clasificación sobre las cifras de presión arterial diastólica. (4)

Recientemente, las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión hicieron énfasis en el papel no solo de la presión arterial diastólica, sino también en el adecuado control de la presión arterial sistólica para disminuir el efecto nocivo de la presión anormalmente elevada sobre órganos diana.(5). A pesar de su curso crónico y a menudo silente, la Hipertensión Arterial puede presentar diversas complicaciones agudas que requieren atención médica inmediata en urgencias y que se incluyen bajo el término genérico de crisis hipertensiva.

Las crisis hipertensivas, a pesar de ocupar un pequeñísimo lugar dentro de la Hipertensión, son por un lado, el peligro más inmediato para los individuos hipertensos y, por otro la prueba más sustancial de que los fármacos antihipertensivos pueden salvar vidas. El problema frecuente de asistir a pacientes con bruscas elevaciones tensionales sintomáticas o no en nuestros servicios de urgencias y enfrentarlos al riesgo de terapéutica excesiva, con repercusión además, en sus órganos vitales más nobles o efectos colaterales de la medicación empleada; hace siempre vigente la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, teniendo en consideración ganancias en costos, seguridad, efectividad y disponibilidad de las nuevas drogas hipotensoras que se propongan.

Ha sido controversia obligada la definición de cuáles pacientes precisan una conducta inmediata o cuáles admiten una actitud más conservadora, esto dio lugar a la clasificación de las crisis hipertensivas, en 2 grupos: emergencia hipertensiva y urgencia hipertensiva. (12,13). Se hace diagnóstico de emergencia hipertensiva en aquellos pacientes con cifras de tensión arterial diastólica mayores o iguales a 120 mmHg con daño significativo en curso de órgano diana, que demandan un tratamiento inmediato para descender las cifras tensionales en 1 h, estos pacientes deben tratarse de inmediato con medicamentos parenterales en una unidad que brinde cuidados especiales.

Se diagnostica urgencia hipertensiva en aquellos pacientes con cifras de tensión arterial sistólica mayores o iguales a 120 mmHg sin evidencia de daño en curso de órgano diana, los cuales requieren tratamiento urgente en el marco de las próximas 24 horas, por lo general sin hospitalización obligada, con medicación oral o sublingual.

El tratamiento de la Hipertensión arterial ha experimentado grandes cambios, desde la década de los años 40 y 50 cuando muchos Médicos todavía no estaban convencidos de que una presión arterial elevada, aumentaba el riesgo de enfermedades cardiovasculares, antiguamente el tratamiento de la hipertensión arterial era primitivo y consistía en una dieta rígida, baja en sodio que pocos pacientes podían seguir, cirugías mutilantes (como la adrenalectomía bilateral y la simpatectomía) y algunos fármacos cuyos efectos tóxicos impedían su mayor utilización, los estudios realizados a finales de la década de los 40 establecieron que si se disminuía la presión arterial en la hipertensión grave o maligna y se mantenía en niveles más bajos, se previene muchos casos de accidente cerebro vascular e insuficiencia cardíaca aumentando la supervivencia. Aunque la hipertensión solo aumenta el riesgo de cada uno de estos trastornos, es sinérgico con otros factores de riesgos como la hiperlipidemia, el fumado y la diabetes. A pesar de haber aumentado la conciencia sobre la Hipertensión Arterial solo el 20% de los pacientes tienen un control satisfactorio de la presión arterial y un 50% de la población hipertensa sabe que padece la enfermedad y sólo la mitad de esta recibe tratamiento antihipertensivo. Los ensayos clínicos recientes demostraron que el control de la presión arterial previene el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de insuficiencia cardíaca asociada, sin embargo el riesgo de enfermedad coronaria no es reversible. La terapia antihipertensiva reduce la incidencia de accidente cerebro vascular si consideramos en conjunto los resultados de múltiples estudios, observándose que la mortalidad por todas las causas era inducida principalmente a una gran incidencia de los Accidente Cerebro vascular (ACV). El tratamiento farmacológico está indicado para los pacientes hipertensos en quienes no es factible mantener la presión sanguínea dentro de los límites normales por medio no farmacológico. Hace poco tiempo la terapia inicial de la hipertensión consistía en la utilización de diuréticos tiazídicos o un antagonista beta adrenérgico, sin embargo en numerosos estudios se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina también son efectivos como tratamiento de primera línea (14,15,16).

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina pueden ser usados para la terapia inicial, en aquellos pacientes que no toleren los diuréticos o betabloqueantes, siendo apropiados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pudiéndose usar sin problemas en pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo o arritmia cardíaca (14,15,16,17). En la actualidad existen numerosas formas de tratar la hipertensión desde las formas de tratamiento dietético hasta los múltiples esquemas farmacológicos del cual el presente estudio hace énfasis en uno de ellos que es el dinitrato de isosorbide por vía sublingual.

Desde 1879 en que William Murrell utilizó por primera vez la nitroglicerina en la angina de pecho hasta nuestros días, los nitratos han demostrado su utilidad indiscutible en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (HTA). Actualmente se conoce el mecanismo de acción de este grupo de fármacos relajantes inespecíficos directos del músculo liso vascular que provocan vasodilatación generalizada, es más enérgica la acción en el lecho de capacitación venosa, que sobre la resistencia arteriolar, lo cual hemodinámicamente resulta en una disminución del retorno venoso con caída del volumen diastólico ventricular izquierdo y con descenso de las presiones sistémicas y pulmonar; disminuyen además la demanda miocárdica de oxígeno, actúan sobre la pre y la postcarga, aumentan el flujo coronario por dilatación de los vasos epicárdicos y disminuyen la compresión sistólica sobre los vasos coronarios lo cual facilita la circulación a través de ellos.. (18,19) A pesar de su documentado efecto hipotensor, su empleo como tal se ha limitado, independientemente de su rápida acción, por la corta duración de su efecto y para algunos autores por su tolerancia. (20,21).

En 1987, Fontanet y otros (22), dieron a conocer una investigación acerca del uso del isosorbide en el tratamiento de un grupo de pacientes con hipertensión arterial severa, en la cual obtuvieron buenos resultados otros autores, lo han empleado en el tratamiento hemodinámico de la hipertensión arterial esencial. (23)

Los médicos anestesiólogos, de urgencias, cirugía y cuidados intensivos deberán dirigir el manejo de las crisis hipertensivas. Esto posibilita que se mantenga siempre vigente la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, teniendo en consideración ganancias en costos, seguridad, efectividad y disponibilidad de las nuevas drogas hipotensoras que se propongan. Dada la necesidad de incrementar las opciones terapéuticas de la urgencia hipertensiva, realizamos un estudio para determinar el valor del dinitrato de isosorbide en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, y establecer una correlación con la nifedipina y el captopril, como sus reglas de oro, teniendo en cuenta que los mismos tienen su bien ganado lugar en el acervo farmacológico en el tratamiento de las crisis hipertensivas, teniendo en cuenta una opción terapéutica más, menos costosa, segura y disponible en los Centros de diagnóstico integral (CDI).

En nuestro país existe un trabajo realizado en el hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el año 1998 donde se investigó el uso del dinitrato de isosorbide sublingual en la urgencia hipertensiva. Se estableció además una correlación con la nifedipina, de eficacia probada para este fin. (18,19) En dicho trabajo se concluyó que el dinitrato de isosorbide es un medicamento eficaz, de fácil administración y con escasos efectos secundarios, comparado con otros medicamentos.

El dinitrato de isosorbide es un medicamento que tiene poco uso, solo se ha prescrito para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y de la angina de pecho por lo cual no se le da mucha salida del servicio, y en el contexto venezolano que hay tantos pacientes hipertensos los cuales en su mayoría antes de la misión cubana tenían y todavía tienen algunos que comprar medicamentos para su tratamiento de la hipertensión los cuales resultan caros y de difícil acceso, que si bien son de última generación y de muy avalado uso, no resultan asequibles para la población en general que cuenta con muy pocos recursos económicos.

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.3

En nuestro estado no existen conocimientos acerca de la repercusión económica y social del uso del dinitrato de isosorbide para la solución de la urgencia hipertensiva, incluso en el mundo hay pocas revisiones sobre esto y otros medicamentos como la nifedipina y el captopril que son muy avalados en estos pacientes son de más cara adquisición y en ocasiones con más reacciones adversas que el que proponemos en nuestro trabajo, como son la cefalea y la crisis de tos, por lo cual buscamos una alternativa más en las opciones terapéuticas de la urgencia hipertensiva.

Teniendo en cuenta otros trabajos realizados que avalan el uso del dinitrato de isosorbide por vía sublingual en los pacientes con urgencias hipertensivas (20, 21, 22,23) y dada la necesidad de incrementar las opciones terapéuticas de la urgencia hipertensiva, realizamos un estudio para determinar el valor del dinitrato de isosorbide en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, y establecer una correlación con la nifedipina y el captopril, teniendo en cuenta que los mismos tienen su bien ganado lugar en el acervo farmacológico en el tratamiento de las crisis hipertensivas, contando entonces con una opción terapéutica más, menos costosa, segura y disponible en los Centros de diagnóstico integral (CDI).

Planteamiento del problema práctico.

La alta incidencia de pacientes hipertensos, con bruscas elevaciones tensionales en los servicios de urgencia de los Centros de diagnóstico integral (CDI) y su enfrentamiento al riesgo de una terapéutica excesiva, con repercusión además, en sus órganos vitales y los efectos colaterales de la medicación empleada provocan la necesidad de incrementar las opciones terapéuticas en la urgencia hipertensiva.

Problema científico:

No existen conocimientos en el contexto de Monagas acerca de la utilización y eficacia del uso de Dinitrato de Isosorbide en el tratamiento de la urgencia hipertensiva del paciente adulto en el contexto venezolano que cuenta con las ofertas gratuitas de la terapéutica.

Pregunta científica:

¿Es el Dinitrato de Isosorbide un medicamento eficaz y de pocos efectos indeseables en el tratamiento de la urgencia hipertensiva?

Objetivos:

Objetivo general:

Valorar la utilidad del uso del dinitrato de isosorbide en la urgencia hipertensiva. Centro de diagnóstico integral (CDI) “Brisas del aeropuerto” febrero 2006 – enero 2007.

Objetivos Específicos:

Caracterizar la muestra según variables demográficas como sexo, raza y edad.

Conocer los efectos adversos más frecuentes del uso del dinitrato de Isosorbide, la nifedipina y el captopril en el tratamiento de la urgencia Hipertensiva.

Determinar la eficacia del uso del dinitrato de isosorbide en relación con el uso del captopril y el nifedipino.

Marco teórico.

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte en todos los países del mundo industrializado, y el análisis epidemiológico de este fenómeno ha permitido reconocer la existencia de unas variables biológicas denominadas factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, capaces de influenciar la probabilidad del padecimiento de accidentes cerebro vasculares, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca o arteriopatía periférica. La hipertensión arterial es uno de estos factores de riesgo modificables y es considerado, en la actualidad, como uno de los mayores problemas de Salud Pública.

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema de salud pública en casi todo el mundo (se calcula que 691 millones de personas la padecen), no sólo porque es una causa directa de discapacidad y muerte, sino porque ella constituye el factor de riesgo modificable más importante para la cardiopatía coronaria (primera causa de muerte en el hemisferio occidental), enfermedad cerebro vascular, insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía Terminal y la enfermedad vascular periférica. Su prevalencia ha aumentado significativamente en todas las latitudes, lo cual se explica en parte por los nuevos valores de presión arterial que en la actualidad se aceptan. También varía de un lugar a otro, y dicha variabilidad está en dependencia de las particularidades genéticas y ambientales que caracterizan cada región. Así, por ejemplo, en los Estados Unidos de América (EUA) oscila entre 30 y 37,9%; es un poco mayor en el hombre que en la mujer, y los afro estadounidenses tienen una prevalencia e incidencia mayores en comparación con sectores de la población blanca. En Cuba la prevalencia es de 30% en zonas urbanas y 15% en las rurales. En nuestro país hay alrededor de 2 millones de hipertensos. Como se trata de una enfermedad crónica que evoluciona en forma silente durante muchos años, no resulta fácil establecer el número de personas que se convierten en hipertensos cada año, por lo cual la incidencia de la hipertensión arterial es difícil de precisar.

La mortalidad por hipertensión arterial se produce por la enfermedad cerebrovascular, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal terminal y por complicaciones de la enfermedad vascular periférica. Generalmente, las estadísticas de mortalidad se confeccionan basadas en los certificados de defunción, donde no se recoge la hipertensión como causa básica y, por tanto, no se refleja el impacto de esta afección en la mortalidad de un país.

Quien por primera vez experimentó y publicó, en 1733, sus investigaciones al respecto, fue un clérigo y fisiólogo inglés, Stephen Hales (1677-1761), quien canalizó la arteria de una yegua con un tubo de vidrio y observó cómo la columna de sangre ascendía con cada latido del corazón. Después vinieron, en 1896, el invento del manómetro y el brazalete neumático, por el italiano Scipione Riva-Rocci (1873-1937) y el descubrimiento por Nicolai Sergeievich Korotkoff, en 1905, de sus sonidos epónimos, gracias al método ideado por él de determinar la presión arterial.(24) Es pues de justicia citar, cuando se habla de la historia de hipertensión arterial, estos tres nombres: Hales, Riva-Rocci y Korotkoff.



Stephen Hales, al idear su piesímetro (del griego pisis presión y metron, medida), en que utilizaba un tubo de vidrio insertado en una arteria, logró comprobar la presión de la sangre por la altura a que subía por dicho tubo. (25)

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.4

Riva-Rocci, al inventar el esfigmomanómetro (del griego, sphygmós: pulso) brindó un instrumento que permitió medir la presión sanguínea en las arterias. En tanto que Korotkoff estudió y describió los sonidos que se escuchan durante la auscultación de la tensión arterial producidas por la distensión súbita de las arterias cuyas paredes, en virtud del brazalete neumático colocado a su alrededor, han estado previamente relajadas. Son los ruidos de Korotkoff, vibraciones de baja frecuencia que se originan en la sangre y en las paredes de los vasos.

Pero, ¿cómo se llegó a este concepto de la hipertensión arterial como enfermedad? ¿Cómo de un síntoma, la enfermedad funcional, pasa a convertirse en una afección?; es más, puesto que la causa del problema es por demás imprecisa, es necesario encasillarla con el ampuloso pero inequívocamente vago apelativo de esencial o primaria, aunque en ocasiones -aproximadamente un 5% del total de casos- se encuentra un origen definido, ya sea, entre otros, endocrino, u obstétrico en las eclampsias, o renal, en ciertas nefropatías, o tumoral, en el feocromocitoma; en este último, el tejido cromafín de la médula adrenal o de algunos ganglios simpáticos dan como principal síntoma una hipertensión persistente o intermitente.(26)

El viaje histórico en búsqueda de las primeras referencias a la hipertensión precisa remontarse a la Grecia Clásica. Para los primeros griegos, las arterias eran contenedores de aire, como lo indica su nombre, *aerterien* de los términos *aer*, aire y *terein*, contener, pues al diseccionar los cadáveres las encontraban vacías, si bien parece que Aristóteles (384-322 a. de C.), enseñó que la sangre tenía su origen en el corazón y nutría el organismo. Siglos después, Claudio Galeno (129-199 d. de C.) que ejerció y practicó la medicina en Roma, encontró que las arterias transportaban la sangre y demostró experimentalmente la pulsación de las arterias en las que introducía una pluma. En su teoría sobre la circulación de la sangre, que se impuso por más de mil años, planteó el error de que ésta se comunicaba por poros invisibles entre los ventrículos. (27)

En aquellos tiempos había ya una intuición de las enfermedades cardiovasculares, apoyada en la teoría de los temperamentos, cuando se estudiaban y relacionaban las características físicas con las mentales. Así, el temperamento sanguíneo se caracterizaba por una complexión fuerte y musculosa, pulso activo, venas plétóricas, tez de color rojo subido, todo lo cual era indicador de la abundancia de la sangre. El temperamento sanguíneo contrastaba con los otros temperamentos: el nervioso, hiperactivo e inquieto; el linfático, de las personas tranquilas, debido al predominio de la linfa o flema en el organismo; el atrabiliario o colérico (del griego: *cholé*, bilis) por el predominio de esta y el melancólico (de melanos, negro), en que la bilis negra, que se creía secretada por el bazo, producía tristeza y mal humor e, inclusive, hipocondría.

Todo lo anterior para insinuar que ya, desde hace siglos, se presentía que algo, relacionado con la plétora de la sangre, que llegó a tratarse por medio de sangrías, tenía que ver con las características del individuo y producía dolencias o afecciones que eran atendidas por el médico. La comprensión del sistema cardiovascular progresó sustancialmente durante el Renacimiento, gracias a los estudios de numerosos eruditos, artistas e investigadores entre los cuales es inevitable mencionar a Leonardo da Vinci, Andrea Vesalio y Marcello Malpighio. El médico belga, Andrea Vesalio (1514-1564) nació en Bruselas, en el seno de una familia en la cual el estudio de la medicina parecía estar inscrito en los genes; de hecho, Vesalio constituyó la quinta generación de galenos del mismo nombre, desde que su tatarabuelo Petrus recopilara una de las primeras colecciones de remedios y procedimientos médicos, que luego fueron guardados celosamente por sus descendientes.

En el año de 1533 Andrea Vesalio ingresó a la muy famosa escuela de medicina de la Universidad de París; allí curso tres fatigosos años de estudios, al cabo de los cuales se trasladó a Lovania y luego a Padua. En el efervescente ambiente de la Italia renacentista, rodeado de artistas e inquietos intelectuales, Vesalio logró, por fin, culminar sus estudios de medicina y empezó a aficionarse por la anatomía. De hecho, en poco tiempo fue nombrado profesor de cátedra y en unos cuantos meses, las lecciones anatómicas de Vesalio gozaban de una gran popularidad, en especial porque a diferencia de sus colegas, el joven maestro belga practicaba personalmente las disecciones ante sus alumnos, con un estilo poco menos que teatral, según refieren los cronistas de la época.

La obra cumbre de Vesalio fue su exquisito tratado anatómico titulado *De humani corporis fabrica*, cuyas preciosas ilustraciones sugieren que la obra estaba dirigida no sólo a los médicos, sino en buena parte a los artistas, pues el autor dedicó especial atención al estudio del esqueleto y de los músculos, a la vez que las figuras son presentadas en poses clásicas de las figuras, sobre cuidadosos y detallados fondos de paisajes agrestes, colinas, arroyos, puentes y caminos. Entre las 73 láminas que componen el libro, destacan varias dedicadas al corazón y al sistema cardiovascular, donde Vesalio tiene el atrevimiento de corregir muchos preceptos galénicos, basado en la observación directa de los especímenes.

Por su parte, Marcello Malpighio (1628-1694) fue un apasionado estudioso del mundo microscópico y bajo las lentes de sus primitivos aparatos desfilaron innumerables muestras de plantas, animales y tejidos humanos. Este médico identificó los vasos capilares y en su primera obra titulada *De pulmonibus observationes anatomicae*, publicada bajo los auspicios del Papa Inocencio XII, de quien era médico personal, realiza una completa descripción de los alvéolos pulmonares y la microcirculación del pulmón.

A ello viene a sumarse el descubrimiento de la circulación menor, hecho por Miguel Servet (1511-1553), en tanto que William Harvey (1578-1657) descubre, describe y publica la circulación mayor de la sangre en su libro *Exercitatio anatómica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628) y afirma que las arterias "se distienden como los odres de vino". Así, los médicos van completando lentamente el arduo y abstruso mosaico de las enfermedades cardiovasculares. (28, 29,30). Posteriormente, Bichat (1771-1802), funda la histología y la anatomía patológica, creando el concepto de tejido humano y en el siglo XIX tienen lugar importantes avances en el estudio de la fisiología y en el conocimiento más preciso del mecanismo de la contracción cardíaca, la hemodinámica y la inervación vasomotora. Las observaciones de Richard Bright (1789-1858) sobre las enfermedades del riñón servirán para complementar, más tarde, el conocimiento de

algunas formas de hipertensión arterial. También se recibe la contribución francesa con el aporte de sabios como Claude Bernard (1813-1878) en la fisiología, que llevarían la investigación científica y los estudios en el laboratorio a planos cada vez más elevados.

Este acervo de datos pretéritos será la base para que el médico contemporáneo tenga una visión de conjunto de la hipertensión arterial, enfermedad que se hace cada vez más frecuente por el aumento progresivo de la expectativa de vida, la complejidad de las actividades modernas, el crecimiento incontrolado de la población y los fenómenos que consigo trae el urbanismo. Se encuentran ahora nuevos casos y con mayor frecuencia de lo que en el comienzo se consideró un síntoma, que para Cohen (1877) servía para medir la capacidad funcional del corazón.

Con el paso del tiempo, la evaluación de la tensión arterial por medio del esfigmomanómetro sirve de alerta al médico para controlar ciertas formas de la enfermedad, en particular los estados II y III, en los cuales existe un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares específicas, como la hipertrofia ventricular izquierda especialmente, que produce alta mortalidad y cuyo tratamiento con diuréticos tiene buenos resultados. (31,32). Otra complicación grave de la hipertensión y cuya presencia se reduce notablemente con la terapia antihipertensiva, es la enfermedad cerebro vascular hipertensiva cuyas complicaciones son la hemorragia cerebral y la demencia.

La hipertensión también lleva a la nefroesclerosis, causa común de la insuficiencia renal. En todas las condiciones citadas que acompañan a los estados II y III de la enfermedad, lo prudente será siempre guiarse por la evaluación del riesgo cardiovascular más que por las cifras aisladas de la tensión arterial, para establecer las medidas pertinentes que incluyen modificaciones del estilo de vida y terapia farmacológica.

El control de la hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los pilares de la prevención de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su situación dista de lo que podríamos considerar adecuado tanto en el ámbito de la prevención primaria como secundaria, como se demuestra en los resultados del estudio CARDIOTENS, de donde se extrae que menos del 20% de los hipertensos con enfermedad cardíaca asociada cumple los objetivos de control de los valores de presión arterial (33,34).

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.5

Debe tenerse en cuenta que una importante proporción de individuos a los que se les determina la presión arterial presentan una elevación transitoria conocida como reacción de alerta o fenómeno de «bata blanca». Este fenómeno se produce con menor frecuencia cuando las mediciones de la presión arterial las realiza el personal de enfermería, y tiende a atenuarse en mediciones sucesivas (35). Se estima que entre un 20 y un 25% de sujetos muestran una reacción de alerta que determina hipertensión aislada en la consulta. Este hecho puede tener importantes implicaciones clínicas y terapéuticas, por lo que es necesario minimizar esta proporción mediante una correcta metodología para determinar los valores de presión arterial (36).

Recientemente se ha propuesto una presión arterial domiciliar de 125/80 mmHg, que se corresponde con una presión arterial en la consulta de 130/85 mmHg (límite superior de la normalidad) y de 115/75 mmHg, correspondiente a 120/80 mmHg en la consulta (valor de presión arterial óptima) (37). En la última Conferencia Internacional de Consenso sobre MAPA se propone un valor inferior al normal para el período diurno (< 130/80 mmHg) (38).

La hipertensión arterial (HTA) es la elevación crónica de una o de las dos presiones arteriales, sistólicas o diastólicas. Debe considerarse a un paciente portador de hipertensión arterial, cuando las cifras estén elevadas, al menos en tres ocasiones distintas igual o mayor a 140 mmHg para la presión arterial sistólica (TAS) y 80 mmHg para la presión arterial diastólica (TAD). Para pacientes diabéticos o con nefropatías estas cifras bajan a 130 mmHg para la presión arterial sistólica y 80 mmHg para la presión arterial diastólica.

Hay una categoría de hipertensión que por su repercusión y prevalencia en la tercera edad tiene vital importancia reconocer y tratar, la hipertensión sistólica aislada, la que se diagnostica cuando la presión arterial sistólica es igual o superior a 140 mmHg siendo la presión arterial diastólica normal; se ha demostrado la asociación de la misma con la incidencia de complicaciones cardiovasculares especialmente la enfermedad cerebro vascular.

Se deben cumplir las siguientes normas para realizar el diagnóstico de hipertensión arterial:

Toma de la presión arterial (PA) elevada en 3 ocasiones, en días y horas diferentes, con intervalos no mayores de 7 días. No café ni cigarrillos 30 minutos antes de la toma de presión arterial. (39)

Esfigmomanómetro con el manguito adecuado: En todos los casos el manguito debe abarcar las 2/3 partes de la longitud del brazo (circunferencia).

Rectificar 2 o más veces la presión arterial que se toma. La primera siempre se desecha, y se toma como cifra el promedio de las presiones arteriales posteriores; si las cifras caen en diferentes rangos, se toma siempre la más elevada para hacer la clasificación. Una evaluación correcta del enfermo diagnosticado de hipertensión arterial con implicaciones terapéuticas y pronósticas, conlleva a la clasificación de la misma atendiendo a las cifras de tensión arterial, los factores de riesgo cardiovascular asociados y a la presencia de daños en órganos diana. La más reciente revisión de la clasificación hecha por el VII Reporte del JNC-2003 se muestra a continuación:

Clasificación de la hipertensión arterial en adultos mayores de 18 años: Según VII Reporte del Joint National Committee (JNC-2003).

CATEGORÍA	SISTÓLICA(mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Normal	Menos de 120	Menos de 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión		
Grado 1	140-159	90-99
Grado 2	160 ó más	100 ó más

Para la clasificación en determinado grado se tomara como referencia la cifra más alta registrada de la presión arterial sistólica o de la presión arterial diastólica. (40) En la actualidad se plantea una nueva clasificación por la sociedad americana de hipertensión, que está siendo evaluada por el Joint National Committee, en la cual aparecen algunos elementos de significación donde cabe destacar: a) mayor reducción del umbral de presión arterial para establecer cada estadio de la enfermedad, desapareciendo el tan discutido término "prehipertensión" del Joint National Committee -VII; b) introducción del concepto de elevación ocasional y no sostenida de la presión arterial como parte del diagnóstico y la estadificación de la hipertensión arterial; c) confirmación de algunos nuevos marcadores de afección cardiovascular incipiente que establece la presencia de formas precoces de afección (proteína C reactiva, hiperuricemia, albuminuria, etc.); d) mayor preponderancia de la estratificación del riesgo global como única vía para establecer la necesidad y agresividad del tratamiento, y e) esta nueva clasificación nos obliga a pensar en la enfermedad mucho antes de lo que lo hacemos en la actualidad.

Clasificación según repercusión visceral.

Grado I: No se aprecian signos objetivos de repercusión orgánica.

Grado II: Aparece, por lo menos, uno de los siguientes signos de repercusión orgánica.

- 1 - Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) detectada por el examen físico, radiografía, electrocardiografía, ecocardiografía.
- 2 - Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas (fondo de ojo).
- 3 - Proteinuria y/o ligero aumento de la concentración de creatinina en el plasma (1,2- mg%).
- 4 - Evidencia radiográfica o ecográfica de placas ateroscleróticas (arterias: carótidas-aorta-iliacas o femorales).

Grado III: Presencia de síntomas y signos de lesiones orgánicas.

- 1- Insuficiencia ventricular izquierda.
- 2- Coronariopatías.

- 3- Encéfalo: Hemorragia o trombosis cerebral, cerebelar o del tallo encefálico.
- 4- Encefalopatía Hipertensiva.
- 5- Alteraciones graves del fondo de ojo.
- 6- Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 2 mg%).
- 7- Aneurisma disecante de la aorta
- 8- Oclusión arterial sintomática.

Existen situaciones en las que comúnmente el paciente hipertenso puede caer en crisis hipertensiva la que se define como una elevación abrupta y sustancial de la presión arterial que amenaza la integridad cardiovascular, pone en riesgo la vida del paciente, y se caracteriza por valores de presión arterial diastólica en general arriba de 120 mmHg.(5,6,9). La crisis hipertensiva se clasifica en emergencia hipertensiva y urgencia hipertensiva, las cuales dependen en forma respectiva para su determinación de la presencia o ausencia de daño agudo o progresivo a órgano blanco.(2,4,5,9).

URGENCIA HIPERTENSIVA: Son situaciones en la que la presión arterial aumenta significativamente y debe ser reducida en unas pocas horas (antes de 24 hora), por ejemplo paciente con hipertensión secundaria e insuficiencia renal pero sin signos de Encefalopatía.(3,5,6,9).

EMERGENCIA HIPERTENSIVA: Son situaciones que necesitan una intervención rápida para reducir la presión arterial. La emergencia no se define por el valor absoluto de la presión arterial sino por el daño causado a un órgano blanco, por ejemplo Encefalopatía Hipertensiva, Hemorragia Intracraneal, Insuficiencia Ventricular Izquierda Aguda con Edema Agudo de Pulmón, Infarto Agudo del Miocardio, Aneurisma Disecante de la Aorta, Eclampsia, Trauma Cráneo Encefálico y Quemaduras extensas.(4,5,8,9).

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.6

Las urgencias y emergencias hipertensivas ocurren en menos del 1% de los pacientes portadores de Hipertensión arterial. (5,7) La emergencia hipertensiva se caracteriza por un cuadro de Hipertensión severa (convencionalmente, pero no limitada) a una Presión diastólica mayor de 110 mmHg. Con afectación de un sistema orgánico (Sistema Nervioso Central, Cardiovascular ó Renal) a partir del cual la presión debe ser disminuida en el término de minutos u horas. Las emergencias hipertensivas se asocian con la encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, stroke y edema pulmonar agudo, infarto de miocardio, las crisis adrenérgicas, el aneurisma disecante de aorta y la eclampsia. Las emergencias hipertensivas ocurren con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y con una mayor incidencia entre los 40 y 50 años.

La urgencia hipertensiva representa un riesgo potencial, que aún no ha causado daño a órganos blancos y permite que la presión pueda ser disminuida progresivamente.

Las urgencias hipertensivas se asocian con las siguientes entidades:

- Hipertensión maligna
- Angina inestable
- Hipertensión postoperatoria
- Pre eclampsia.

Las causas más comunes del aumento brusco de la presión arterial en un paciente con hipertensión esencial crónica son:

- Hipertensión Renovascular
- Eclampsia
- Pre-eclampsia
- Glomerulonefritis Aguda

- Feocromocitoma
- Abandono de la medicación antihipertensiva
- Traumatismos cefálicos y del Sistema Nervioso Central
- Tumores secretores de renina
- Hipertensión inducida por drogas
- Quemaduras
- Vasculitis
- Púrpura trombocitopénica Idiopática
- Hipertensión Postoperatoria
- Coartación de aorta

Existe el concepto de que la crisis hipertensiva ocurre usualmente secundaria a causas determinadas, sin embargo la causa más común de crisis hipertensiva es el tratamiento inadecuado de la hipertensión arterial esencial primaria. La mayor afectación orgánica en las crisis hipertensas se produce sobre el Sistema Nervioso Central, el aparato cardiovascular y el riñón. (11, 13,15).

En el tratamiento de la Hipertensión Arterial existen diversos manejos, los cuales van encaminados al control de dicho problema donde los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina forman parte de estos medicamentos utilizados para tal fin, siendo el Captopril uno de los miembros de esta familia, por lo que hablaremos un poco de él. En la década de 1960 Pereira y colaboradores encontraron que los venenos de algunas víboras contenían factores que intensificaban la respuestas a la bradiquinina que constituyen una familia de péptido de 5 a 13 aminoácidos los cuales inhiben una enzima (Ademonisina actualmente quininasa II) que cataliza la degradación e inactivación de la bradiquinina. Erdos y colaboradores establecieron la inactivación de la enzima convertidora de angiotensina y la quininasa II, unapeptidil dipeptidasa (dipeptidil carboxipeptidasa), así una sola enzima cataliza la síntesis de angiotensina II, una sustancia presora potente y la destrucción de bradiquinina que es una sustancia vasodilatadora potente.(1,2,3).

Los Inhibidores de la enzima de conversión son más eficaces en jóvenes en quienes la actividad de la enzima plasmática esta aumentada, como tratamiento solo un 40 - 50% de los pacientes logra un control adecuado de la hipertensión. (1,3,11). El efecto farmacológico de la inhibición de la enzima de angiotensina II (es la inhibición de la conversión de la angiotensina I a angiotensina III) inhibiendo la degradación de la bradiquinina y potenciando su acción hipotensora, el principal efecto farmacológico y clínico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es debido a la supresión de la síntesis de angiotensina II, el efecto es por una disminución de la resistencia arteriolar sistémica y la presión media diastólica y sistólica en diversos estados hipertensivos en los pacientes con hipertensión arterial a excepción de los debidos a aldosteronismo primario, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por lo común disminuyen la presión sanguínea, ya que la modificación inicial de la presión arterial está correlacionada en forma positiva a la actividad de la enzima plasmática y a la concentración de angiotensina II previa al tratamiento.(3,4,6,8,12).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), probablemente el efecto secundario más frecuente es la tos seca e irritativa, no afecta los niveles de lípidos en sangre, ni la glicemia, ni el ácido úrico, si tiene tendencia a aumentar el potasio sérico en especial en pacientes con insuficiencia renal crónica o que reciben tratamiento con ahorradores de potasio. Su uso debe hacerse con precaución en caso de función renal deteriorada y durante la lactancia, en niños si la otra terapia antihipertensiva ha probado ser ineficaz en controlar la hipertensión arterial. Efectos Secundarios: Dermatológico: Erupciones (generalmente maculopapular) con prurito y de vez en cuando fiebre, eosinofilia, artralgia, alopecia, eritema multiforme, foto sensibilidad, dermatitis exfoliativa, pénfigo vulgar, onicolisis y síndrome de Steven-Johnson. Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento o diarrea, irritación gástrica, dolor abdominal, dispepsia, úlcera péptica, dispepsia, boca seca, glositis y pancreatitis. Hepático: Ictericia, colestasis, hepatitis. Sistema Nervioso Central: Cefalea, vértigos, insomnios, parestesia, confusión, depresión, nerviosismo, ataxia, somnolencia y fatiga. Cardiovascular: Hipotensión, angina, taquicardia, palpitaciones, disturbios del ritmo, hipotensión ortostática, accidente cerebrovascular. Sistema Renal: Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, oliguria, poliuria Respiratorio: Tos, bronco espasmo, disnea, asma, embolia pulmonar e infarto pulmonar. Hematológico: Trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia, anemia aplásica, anemia hemolítica. (17).Otros efectos pueden ser la disminución o la pérdida de la percepción del gusto, angioedema, astenia, síncope, vasculitis, visión borrosa, hipokalemia, hiponatremia, miastenia, ginecomastia y rinitis.

A nivel de laboratorio puede producir falso positivo para la prueba de la acetona. La sobre dosificación produce hipotensión como la principal reacción adversa en el cual la presión arterial sistólica disminuye hasta menos de 80 mmHg. de mercurio siendo su tratamiento la expansión del volumen utilizando soluciones salinas normal. Las presentaciones de este medicamento, son tabletas de 12.5, 25, 50 y 100 mg. Respectivamente, existe la forma oral y la forma sublingual que es de 25 mg. (3, 13, 16,17).

Otro de los medicamentos que se utiliza en el tratamiento de la crisis hipertensivas es la nifedipina un bloqueador de los canales lentos de calcio, relajante de la fibra muscular lisa de las arteriolas, con gran efecto vasodilatador, que ha probado su eficacia en el tratamiento prolongado y en el de las urgencias hipertensivas; se usa habitualmente como mono terapia, de administración sublingual, aunque se ha demostrado que la vía oral es igualmente efectiva, para algunos autores tiene escasos efectos colaterales, lo cual la ha convertido en uno de los medicamentos élites de nuestros servicios de urgencia.(13,14) Aunque otros autores como Watcher.(18) han alertado sobre la producción de hipotensión sintomática, angina, isquemia miocárdica aguda y cefalea pulsátil.

Ascanio Sobrero (1812-1888), médico y químico italiano, se encontraba trabajando como ayudante en un laboratorio de París, sobre las propiedades de algunos compuestos derivados del ácido nítrico para crear sustancias inestables y explosivas. En concreto, reaccionaba con sustancias orgánicas produciendo compuestos sorprendentes. La investigación tenía sus peligros, y de hecho en uno de los ensayos en 1840, la cara de Sobrero quedó desfigurada: un líquido, un éster del ácido nítrico, el trinitrato de glicerilo, parecía ser la sustancia más activa conocida. Inestable y explosiva, en la naturaleza no existía nada igual. De hecho, la nitroglicerina resultaba tan peligrosa que Sobrero creyó que nunca tendría utilidad.

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.7

Unos años después, en 1875, y de forma casual, el químico sueco Alfred Nobel, dio con la manera de convertir la nitroglicerina en el explosivo más potente que nunca el ser humano había conseguido. El colodión era una sustancia que en aquella época se usaba para cubrir heridas, una especie de gelatina que Nobel usó para un dedo que se había cortado. Según contaba el mismo químico, se le ocurrió que esa sustancia podría mezclarse con la inestable nitroglicerina y obtener así una sustancia manejable y segura, pero que mantuviera las características explosivas. Había nacido la dinamita. Los biógrafos de Sobrero cuentan que, aunque Nobel siempre reconoció el papel pionero del italiano, éste siempre sufrió al ver en lo que se había convertido su descubrimiento: "cuando pienso en todas las víctimas causadas por las explosiones de nitroglicerina, en el terrible instrumento que hemos fabricado, me avergüenzo de admitir que yo fui su descubridor".



Pero, paralelamente, la nitroglicerina, en pequeñas cantidades y neutralizando su poder explosivo, se empezaba a convertir rápidamente en uno de los

medicamentos más usados para combatir la angina de pecho, un dolor producido por el mal funcionamiento del sistema cardiovascular. De hecho, incluso en la actualidad sigue siendo uno de los remedios más utilizados, aunque comporta algunos efectos secundarios adversos (como dolores de cabeza en muchos pacientes), desarrolla tolerancia y, lo que es peor, no previene el infarto, aliviando solamente el dolor. Como ironía de la historia del nacimiento de la nitroglicerina, el propio Nobel sufrió angina de pecho, y le fue prescrita la nitroglicerina. No la usó, y en poco tiempo, en 1896, murió de enfermedad coronaria.

La nitroglicerina, en cualquier caso, continuó su historia. Los nitratos orgánicos disponibles para uso clínico son el trinitrato de glicerol (1932), el dinitrato de isosorbide (1946), el tetranitrato de pentaeritrol (1946) y el mononitrato de isosorbide (1981). En la actualidad, los nitratos están disponibles en una amplia variedad de formulaciones. Diversos estudios han puesto de manifiesto el beneficio, en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal, del tratamiento de la hipertensión arterial, aunque en los últimos años disponemos de nuevas evidencias que nos obligan a modificar la estrategia terapéutica en algunos casos.

Hasta la actualidad, los resultados de múltiples estudios disponibles indican que en la hipertensión arterial lo más importante es normalizar los valores de la presión arterial, con un control más estricto en los hipertensos de mayor riesgo (diabéticos, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular asociada). La individualización del tratamiento constituye la base de la elección de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los hipertensos con ciertas enfermedades asociadas obtienen un mayor beneficio de determinados grupos farmacológicos. Haremos referencia al uso del dinitrato de isosorbide, puesto que es el medicamento que empleamos en el tratamiento de la urgencia hipertensiva comparado con otros dos fármacos que son la nifedipina y el captopril los cuales tiene bien ganado su lugar en el tratamiento de la urgencia hipertensiva.

El isosorbide dinitrato es un nitrato orgánico de una duración media-larga que se utiliza en el tratamiento y la prevención de la angina pectoris. También se ha utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en particular asociado a la hidralazina (un vasodilatador arteriolar), en el tratamiento de los espasmos esofágicos, y en la hipertensión arterial. (39,40). El dinitrato de isosorbide ha demostrado reducir selectivamente la presión arterial sistólica, sin afectar la diastólica, en ancianos con hipertensión sistólica aislada. La terapia con nitratos orales además, pudiese atenuar el incremento en la onda de pulso, principal responsable de la alta presión sistólica en el anciano, con menos efectos en la diastólica. (41, 42, 43, 44, 45). Más estudios, se requieren para la actual recomendación de estos medicamentos, en dichos pacientes.

Mecanismo de acción: igual que otros nitritos y nitratos orgánicos el isosorbide dinitrato es convertido de óxido nítrico (NO) un radical libre que también se forma endógenamente en las células endoteliales vasculares, constituyendo el factor de crecimiento derivado del endotelio (EDGF). El óxido nítrico produce una relajación de los músculos lisos vasculares activando la guanilatociclase, una enzima clave en la síntesis del cGMP (3',5'-guanosina monofosfato cíclico). Este es un segundo mensajero que activa toda una serie de fosforilaciones (a su vez catalizadas por proteína kinasas) que finalizan en la desfosforilación de la cadena ligera de miosina de la fibra muscular lisa, con la subsiguiente liberación de iones de calcio. Como el estado contráctil de los músculos lisos se debe a las cadenas ligeras de miosina fosforiladas, su desfosforilación ocasiona la liberación de calcio, relajando las células musculares lisas y produciendo vasodilatación de todos los vasos, incluyendo las arterias coronarias. Algunos autores creen que los efectos de los nitratos se deben más a sus acciones sobre el balance del oxígeno del miocardio (por una reducción de las presiones sistémicas y pulmonares - es decir de la postcarga- y por una reducción del gasto cardíaco secundaria a una disminución de las resistencias periféricas) que a sus efectos vasodilatadores coronarios. En efecto, los nitratos relajan el lecho venoso periférico, reduciendo el retorno venoso y, por tanto, la precarga. Además, los nitratos reducen tanto la impedancia como la presión de llenado venoso, lo cual a su vez, reduce la tensión de la pared del ventrículo izquierdo. De esta manera, los nitratos aumentan la capacitancia venosa y reducen las resistencias arteriolas periféricas, reduciendo la precarga y la postcarga, lo que a su vez implica una reducción de la demanda de oxígeno. Aunque en los pacientes con corazones normales, los nitratos aumentan el flujo coronario por su efecto vasodilatador, en los pacientes con isquemia los nitratos no aumentan el flujo coronario total sino que redistribuyen la sangre por las áreas isquémicas. (40, 41, 46,47)

Los nitratos ocasionan una taquicardia refleja y un aumento de la contractilidad del miocardio que normalmente tendrían que aumentar la demanda de oxígeno. Sin embargo, los efectos sobre la tensión de la pared del ventrículo izquierdo y sobre el gasto cardíaco hacen que el balance neto sea una reducción de la demanda de oxígeno con la subsiguiente reducción del dolor isquémico en la angina. El isosorbide dinitrato relaja todo tipo de músculo liso, incluyendo los músculos bronquiales, biliares, gastrointestinales, uretrales y uterinos, siendo un antagonista funcional de la acetilcolina, norepinefrina e histamina. Cuando se administra en dosis elevadas, el isosorbide dinitrato produce importantes reducciones de la presión arterial que pueden llegar a provocar incluso un síncope en

los sujetos en los que esta caída no es compensada por una taquicardia refleja. Aunque las dosis usuales no suelen producir estos efectos, el paciente debe estar sentado o acostado durante e inmediatamente después de la administración de isosorbide.

Farmacocinética: después de una dosis oral, el isosorbide dinitrato se absorbe muy rápidamente por el tracto digestivo pero experimenta una extensa metabolización hepática de primer paso con lo que su biodisponibilidad es sólo del 22%. La absorción sublingual evita esta metabolización de primer paso, aumentando entonces la biodisponibilidad al 55%. Las formulaciones de liberación sostenida aumentan hasta un 75% la biodisponibilidad del fármaco. Los comprimidos masticables o sublinguales de isosorbide producen unos efectos cardiovasculares en 2-5 minutos, mientras que las formas orales convencionales muestran sus efectos a los 15-40 minutos. Por su parte, las formulaciones de acción sostenida muestran sus primeros efectos a los 30 minutos. La duración de los efectos es de 1-2 horas después de la administración sublingual, de 4-6 horas después de las formulaciones convencionales y de hasta 14 horas después de las formulaciones de liberación sostenida.

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.8

El isosorbide dinitrato se distribuye ampliamente por todo el organismo y es metabolizado primero a isosorbide-5-mononitrato o isosorbide-2-monitrato, ambos farmacológicamente activos. El isosorbide dinitrato es metabolizado por completo y eliminado en la orina, en la que prácticamente no se detecta el fármaco de partida. La administración concomitante de isosorbide dinitrato con otros fármacos anti-hipertensivos, vasodilatadores periféricos, beta-bloqueantes, agonistas opiáceos, fenotiazinas o alcohol puede producir efectos hipotensores aditivos. Se han comunicado casos graves de hipotensión ortostática cuando se administraron simultáneamente antagonistas del calcio y nitratos, siendo en estos casos necesarios un reajuste de la dosis. (42,48) La administración concomitante del isosorbide dinitrato con fármacos simpaticomiméticos (epinefrina, efedrina, fenilefrina) antagoniza los efectos antianginosos del primero. Además, el isosorbide dinitrato antagoniza los efectos a-adrenérgicos de la epinefrina produciendo taquicardia e hipotensión.

La reacción adversa más frecuente después de la administración de isosorbide dinitrato es una jaqueca persistente que suele aliviarse mediante la administración de aspirina o paracetamol. Las cefaleas prolongadas no son excesivamente frecuentes, pero suelen requerir atención médica. Después de la administración de isosorbide dinitrato puede ocurrir hipotensión ortostática acompañada de mareos, debilidad y, ocasionalmente, síncope. También pueden darse reacciones de hipersensibilidad al fármaco, caracterizadas por palidez, náuseas y vómitos, diaforesis, taquicardia sinusal, palpitaciones y colapso. La taquicardia refleja compensatoria puede precipitar un síncope. Los pacientes deben estar sentados o acostados durante e inmediatamente después de la administración del isosorbide dinitrato.

Se han descrito sofocos y vasodilataciones cutáneas transitorias en la cabeza y el cuello después de la administración del fármaco. En raras ocasiones, puede aparecer un rash. (46, 47,48). En muy raras ocasiones se han descrito edema periférico probablemente debido a la vasodilatación venosa con disminución del retorno venoso. Dada la necesidad de incrementar las opciones terapéuticas de la urgencia hipertensiva, realizamos esta investigación para determinar el valor del dinitrato de isosorbide y establecer una correlación con la nifedipina y el captopril, como su regla de oro, teniendo en cuenta su bien ganado lugar en el acervo farmacológico.

Diseño metodológico

Caracterización del estudio

Se realizó un estudio prospectivo no experimental longitudinal de cohorte para valorar la utilidad del uso del dinitrato de isosorbide en todos los pacientes que acudieron al Centro de diagnóstico integral (CDI) Brisas del Aeropuerto y fueron atendidos en el servicio de emergencia de dicho lugar en el período comprendido entre Febrero y Diciembre del 2006.

Universo y muestra

La asignación de los individuos a cada tratamiento fue de forma aleatoria simple, el universo que constituyó la muestra final estuvo constituido por un total de 120 pacientes, todos con criterios de urgencias hipertensivas, cuya edad fue superior a los 30 años, sin limitación de sexo ni raza,

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con más de 30 años que fueron atendidos en el Servicio de Urgencia con diagnóstico de una urgencia hipertensiva, que una vez explicada la importancia de éste y las características del mismo firmaron el consentimiento informado..

Criterios de exclusión:

No se incluyeron dentro del estudio a los pacientes que presentaron, crisis hipertensivas o que además concomitara con otra patología como infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), accidente cerebrovascular (ACV), etc.

Criterios de urgencia hipertensiva:

Aquellos pacientes con cifras de Tensión Arterial Diastólica mayores o iguales a 120 mmHg sin evidencia de daño en curso de órgano diana, los cuales requieren tratamiento urgente en el marco de las próximas 24 horas, por lo general sin hospitalización obligada, con medicación oral o sublingual.

Operacionalización de las variables:

Variable	Escala	Descripción
Edad variable cuantitativa nominal continua.	30-39 años 40-49 años 50-59 años 60-69 años 70-79 años 80 y mas	Según edad cumplida
Sexo variable cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según procedencia biológica
Raza variable cualitativa nominal politómica.	Negro Blanco Mestizo amarilla	Según color de la piel
Diagnóstico de urgencia hipertensiva	Si No	Se diagnostica urgencia hipertensiva en aquellos pacientes con cifras de TAD mayores o iguales a 120mmHg sin evidencia de daño en curso de órgano diana. Lo contrario
1ª Toma de Tensión Arterial	TAS TAD	De acuerdo a las cifras obtenidas
2ª Toma de Tensión Arterial	TAS TAD	De acuerdo a las cifras obtenidas
Reacciones adversas	Si No	Síntomas o signos presentados

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

Métodos Empíricos: Se elaboró una guía de observación (anexo1), donde se aplicó una entrevista, la cual fue diseñada luego del concurso de expertos que contribuyeron a determinar los aspectos a estudiar, y luego se procedió a la recolección de la información por una persona previamente capacitada para el manejo del formulario, además se estudiaron variables que respondían a los diferentes aspectos que se determinaron por los expertos.

Técnicas y procedimiento:

Distribuimos la muestra en 3 grupos de 40 pacientes cada uno, aleatoriamente, les administramos de la misma forma y a doble ciegas 10 mg de nifedipina o dinitrato de isosorbide sublingual, y 50 mg de captopril, medicamentos distribuidos a su vez en 3 grupos bajo enmascaramiento y administrado por personal que no intervenía en el seguimiento clínico del paciente.

A cada paciente le realizamos interrogatorio y examen físico completo a su llegada al Servicio de Urgencia, le medimos la Tensión Arterial en ambos miembros superiores con un esfigmomanómetro de mercurio, estando sentado y después de reposar 5 min., realizamos la medición con el brazo apoyado en la mesa al nivel del corazón, según recomendaciones para la técnica de medida, señaladas en el JNC-V. (20).Incluimos una toma de pie, después de 2 minutos de estancia en esta posición. Identificamos la presión sistólica con el primer ruido y la diastólica con la desaparición (V fase). Comprobada la urgencia hipertensiva, comenzamos el período controlado de tratamiento durante 90 min. Administramos una dosis inicial del fármaco correspondiente (10 mg de nifedipina o isosorbide y 50 mg de captopril) por vía sublingual y medimos la presión arterial (PA) cada 15 min. En los casos en que la presión arterial diastólica se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg en los 45 minutos posteriores a la administración de la primera dosis utilizamos una segunda igual; posteriormente seguimos midiendo la presión arterial de la misma forma, durante 45 minutos más.

Controlamos la aparición de efectos secundarios por interrogatorio de los síntomas más frecuentes y observación. Según la respuesta al tratamiento clasificamos el estado de urgencia hipertensiva en:

A. Controlado: cuando con 1 ó 2 dosis del medicamento utilizado se alcanzaron cifras de presión arterial diastólica de 100 mmHg o por debajo, en los 90 min posteriores a la administración del fármaco.

B. Parcialmente controlado: cuando con 2 dosis, en los 90 minutos se mantuvieron cifras de presión arterial diastólica por encima de 100 mmHg, pero descendieron 10 mmHg o más las cifras iniciales.

C. No controlado: cuando la presión diastólica se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg después de utilizar 2 dosis del fármaco correspondiente en los 90 minutos posteriores a la dosis inicial.

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.⁹

Métodos Teóricos: El análisis y la síntesis documental estuvo relacionado con la literatura especializada y los clásicos de Medicina Interna y Cardiología así como búsquedas en diferentes sitios de Internet.

Métodos Estadísticos: Se usó el método estadístico simple, a través de la estadística descriptiva, que permitió organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en la medición. Los resultados se analizaron mediante la técnica de procesamiento de la información manual, se realizó la revisión, validación y computarización de los mismos, con el uso de una computadora Pentium IV, con sistema de Windows XP 2003.

Como medida de resumen de la información se usaron las frecuencias absolutas y relativas como el porcentaje (%). Finalmente, los resultados se presentaron en tablas, las que se analizaron cuanti-cualitativamente para emitir las conclusiones en correspondencia con los objetivos propuestos en la investigación.

Aspectos éticos:

Se sustentó la investigación en los principios de la ética médica, los sujetos del estudio fueron personas escogidas y por ende se tuvo en cuenta el consentimiento informado de los mismos para participar de acuerdo a los aspectos establecidos al respecto. Cuando el paciente cumplió con los criterios de inclusión, se le explico al mismo en qué consistía el estudio, sus objetivos, métodos, riesgos y beneficios, para terminar con su aceptación y firma del consentimiento informado explicándoseles en que consistía el mismo y de los posibles efectos adversos que los fármacos pudieran producir, que estos se dan a

bajas dosis y que los riesgos son mínimos y controlados por el personal médico, que se monitoreara durante el tratamiento y estrecha vigilancia del mismo notificándosele que él puede decidir el momento de retirarse, y que los datos obtenidos y analizados solo será conocida por el autor, siendo utilizada para fines del estudio. (Anexo 2).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

TABLA 1. Distribución de pacientes según edad.

GRUPOS DE EDAD (EN AÑOS)	Nº DE PACIENTES	%
30-45	30	25,0
45-60	70	58,3
60-75	15	12,5
MAS DE 75	5	4,2
TOTAL	120	100

De un total de 120 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que a su vez llegaron al servicio de urgencias del centro diagnóstico integral brisas del aeropuerto, con el diagnóstico de urgencias hipertensiva, en cuanto a la edad de los pacientes 70 de ellos integraban el grupo etario entre 45 y 60 años. (Tabla 1), correspondiendo a un 58,3% de todos los pacientes atendidos, en la bibliografía revisada encontramos que La prevalencia de Hipertensión Arterial (HTA), aumenta con la edad en todas las poblaciones estudiadas (48, 49, 50). En España se sitúa alrededor del 35% en adultos, pero supera el 65% por encima de los 60 años, sin embargo en nuestro trabajo el mayor porcentaje fue en edades por debajo de los 60 años.

Estudios españoles recientes anotan que solo 3 de cada 10 de los mayores de 65 años tienen adecuadamente controladas sus cifras tensionales. El envejecimiento poblacional hace que la hipertensión sea cada vez más prevalente y debemos dedicar más atención y recursos a esta patología. Hay que resaltar que el grado de control de los hipertensos va disminuyendo en edades superiores(51).lo que hace que aumente el porcentaje de estos pacientes, así como su mayor riesgo a complicaciones, en el trabajo realizado solo 15 pacientes tenían más de 60 años para un 12,5%, y 5 más de 75 años para un 4,2%, no correspondiendo con la bibliografía revisada, en nuestro medio esto este resultado esta dado por el desconocimiento y la pobre concurrencia de los pacientes ancianos a los centros de diagnósticos por motivos de lejanía o de problemas sociales, o de alguna discapacidad. Además dicho grupo etario mayor de 70 años que acudió a nuestra consulta presentaron cifras tensionales sistólicas elevadas, en relación a las cifras diastólicas cosa esta que los excluía de el estudio. En el grupo de ancianos mayores de 70 años es característica la presencia de “hipertensión sistólica aislada” (H SA), con una presión de pulso aumentada y con un incremento demostrado de riesgo por enfermedad cerebrovascular. En este grupo es imprescindible respetar los adecuados criterios de toma de presión debido a la rigidez arterial que puede llevarnos a diagnosticar “pseudohipertensión” y un sobre diagnóstico en los ancianos (52,53).

TABLA 2. Distribución de pacientes según sexo.

SEXO	Nº DE PACIENTES	%
M	70	58.3
F	50	41.7
TOTAL	120	100

La composición de la muestra mostró un porcentaje similar de ambos sexos, 70 pacientes del grupo masculino con un 58,3% y del grupo femenino 50 para un 41,7% (tabla 2), aunque predomino de forma ligera el sexo masculino correspondiendo con la bibliografía revisada, Las mujeres “soportan” m mejor la hipertensión que los hombres, y tienen tasas de mortalidad coronaria más bajas a cualquier nivel de presión. Sin embargo, el estudio Framingham ha demostrado

importantes consecuencias de la hipertensión arterial para ellas, aunque a niveles más elevados de Presión Arterial. Hay que anotar que a partir de la quinta década de la vida el aumento en la PAS es mayor en el sexo femenino, lo que explicaría su mayor prevalencia a partir de los 60 años (50, 51,52).

El riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aumenta de manera constante a medida que avanza la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque esta diferencia disminuye al aumentar la edad, y es mayor para la cardiopatía isquémica que para el accidente cerebro vascular. La relación de la edad y el sexo con la prevalencia de hipertensión arterial es evidente. La prevalencia de hipertensión arterial en el varón aumenta, progresivamente, hasta la década de los 70 que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres, el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80. La prevalencia es muy elevada para ambos sexos en la década de los 70 y 80 debido, especialmente, al componente sistólico (52,53).

TABLA 3. Distribución de los pacientes según raza

RAZA	Nº DE PACIENTES	%
BLANCA	30	25,0
MESTIZA	30	25,0
NEGRA	60	50,0
TOTAL	120	100

En cuanto al origen étnico existe mucha mezcla de razas en nuestro medio y la mayoría que predominó fue la raza negra, correspondiendo esta con la bibliografía revisada, 60 pacientes de la raza negra para un 50%, y en cuanto a la raza mestiza y la blanca no hubo mucha diferencia (tabla 3). En la mayoría de estudios, realizados casi todos en EEUU, se han encontrado prevalencias de hipertensión arterial más elevadas entre la población negra afro americana, así como en la población asiática, comparada con la blanca. Sin embargo, estas poblaciones referidas son residentes en este país, lo que puede sesgar los datos aportados por estos estudios.

En un reciente estudio (54), comparativo en cinco estados europeos, Canadá y EEUU se han encontrado prevalencias del 27% en los dos estados americanos, y del 38% en Suecia e Italia, mientras que superan el 47% España, Inglaterra y Alemania. Sin embargo, en este estudio se consideraban también los pacientes en tratamiento, lo que condiciona estos datos al ser muy superior el nivel de control de los hipertensos en Canadá y EEUU.

Por otra parte, se consideran de mayor riesgo de enfermedad coronaria relacionada con los niveles de presión arterial en EEUU y Europa septentrional y hasta tres veces menos en Japón y Europa meridional (55).

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.10

TABLA 4. Distribución de pacientes según el medicamento utilizado y su respuesta a la primera dosis suministrada en los primeros 45 minutos.

	Controlados		No controlados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Captopril	15	12.5	25	20.8	40	33
Nifedipino	18	15	22	18.3	40	33
Nitrosorbide	30	25	10	8.3	40	33
Total	63	52.5	57	47.5	120	100

La terapia de la crisis hipertensivas ha sido un tema por muchos años muy delicado en cuanto a decidir la forma adecuada para el tratamiento de la hipertensión, al inicio se basaba en dietas rígidas que el paciente no podía cumplir o la realización de cirugías mutilantes. Posteriormente se dio la inclusión de fármacos al tratamiento, pero por la elevada frecuencia de efectos adversos su utilización se vio limitada, por lo que las investigaciones continuaron, realizándose, estudios comparativos entre los fármacos para valorar su efectividad y la frecuencia de reacciones adversas es uno de los métodos que se ha utilizado para buscar el medicamento más idóneo.

Sobre la muestra trabajada de un total de 120 pacientes que se atendieron en el servicio de urgencia del centro de diagnostico integral de brizas del aeropuerto, encontramos que hubo un mayor número de pacientes controlados 52,5% para un total de 63 pacientes con las primeras dosis de los medicamentos utilizados de ellos el mayor numero correspondió, con la primera dosis de dinitrato de isosorbide 25%, en comparación con el resto de los medicamentos; 15% para la nifedipina y en tercer lugar un 12,5%, Hubo una mayor efectividad del nitrosorbide, pues un mayor número de casos se controló con una dosis única a diferencia de la nifedipina, lo cual aporta al nitrosorbide, a través de una mayor efectividad, según se muestra en la tabla 4.

TABLA 5 Distribución de pacientes según medicamentos utilizados y respuesta a la segunda dosis suministrada en los segundos 45 minutos.

	Controlados		No controlados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Captopril	18	31.5	7	12.3	25	43.8
Nifedipino	20	35.1	2	3.50	22	38.8
Nitrosorbide	8	14.0	2	3.50	10	17.4
Total	46	80.7	11	19.3	57	100

Después en la segunda dosis utilizada de los medicamentos en aquellos pacientes que no fueron controlados con la primera dosis, o sea en los segundos 45 minutos posterior a la administración de la primera dosis, encontramos que el número de casos controlados fue de un 80,7%, de ellos el 35,1%, correspondió a los tratados con nifedipina, el 31,5%, a los tratados con captopril, y el 14% a los tratados con nitrosorbide este menor porcentaje debido a un menor número de pacientes que quedo sin controlar con la primera dosis aplicada y el número de pacientes no controlados fue de un 19,3% siendo de ellos el mayor numero los tratados con captopril 12,3%. El predominio de la raza negra, para ambos grupos, en los casos que no respondieron satisfactoriamente a una segunda dosis de medicamento, pudiera evocar interferencia por factores étnicos, teniendo en cuenta su conocida mayor severidad del comportamiento tensional y posibilidad precoz de daño en órganos diana.

TABLA 6. Distribución de pacientes según medicamento utilizado y resultados obtenidos a los 90 minutos.

	Controlados		No controlados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Captopril	33	27.5	7	5.8	40	33.3
Nifedipino	38	31.6	2	1.6	40	33.3
Nitrosorbide	38	31.6	2	1.6	40	33.3
Total	109	90.7	11	9.0	120	100

Los Nitratos orgánicos son frecuentemente la droga de elección para el manejo de los pacientes que cursan con ágor pectoris y representa una de las terapias más antiguas en Cardiología desde que en 1879 William Murrel observó que la nitroglicerina aliviaba la angina (56). En los últimos años; la nitroterapia ha alcanzado logros importantes, principalmente en lo referente a su mecanismo de acción; este adelanto ha sido, posible gracias al mejor conocimiento de la función del endotelio, ya no como una simple barrera sino como un órgano autocrino y paracrino.

Desde hace varios años se practica positivamente el uso de la nitroglicerina parenteral en la urgencia hipertensiva perioperatoria, (21), autores como Fontanet (18), realizaron trabajos sobre el uso del dinitrato de isosorbide en la urgencia hipertensiva correspondiendo nuestros resultados a los alcanzados por dicho autor, recientemente se han realizados múltiples trabajos sobre el uso del dinitrato de isosorbide en las urgencias hipertensivas, trabajos donde se compara la eficacia y seguridad de nifedipina, dinitrato de isosorbide y captopril en el control de las urgencias hipertensivas mayores, usando en estos el dinitrato de isosorbide en forma de 2.5 mg de isosorbide en aerosol, donde se encontraron resultados en los cuales 20 pacientes que recibieron nifedipina mostraron una disminución significativa de las cifras de presión arterial (190/115 a 153/86 mmHg) ($p < 0.005$), así como los 20 pacientes con isosorbide (187/121 a 151/91 mmHg) ($p < 0.005$), mientras que solamente pacientes con captopril controlan la presión arterial (193/115 a 158.5/92 mmHg) ($p < 0.005$) y tres no respondieron.). Lo que establece al nitrosorbide como un fármaco útil y seguro en el tratamiento de los pacientes con crisis hipertensiva Estando en muy estrecha relación con el resultado de nuestro trabajo (57)

Otros trabajos también demuestran el uso del dinitrato de isosorbide en forma de nebulizaciones, trabajos como los realizados por Dr. julio guerra donde hace una comparación entre el uso del dinitrato por vía inhalatoria y la nifedipina sublingual. Los 30 pacientes tratados con el isosorbide en aerosol tuvieron una disminución significativa de las cifras de presión arterial (inicial 196/122.5 final 150.6/89.) ($p < 0.005$), en un promedio de 5 minutos; igualmente los 30 pacientes con nifedipina presentaron una disminución significativa ($p < 0.005$) de tales cifras (190/115 a 153/86). (58)

A pesar de que en nuestro trabajo no utilizamos el uso del dinitrato en aerosol pues no contamos con esta presentación si demostramos que el uso del dinitrato por vía sublingual es eficaz en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, corroborado esto con los resultados obtenidos. Al termino del tratamiento impuesto a los pacientes, los resultados a los 90 minutos, vemos que para el nitrosorbide y la nifedipina fue similar para ambos el número de casos controlados, 31,6%, lo cual corresponde con lo revisado en la bibliografía internacional, trabajos como los de Rubio guerra donde compara la nifedipina sublingual y el uso de dosis sucesivas de dinitrato de isosorbide en aerosol para las crisis hipertensivas cuyos resultados muestran una adecuada respuesta al isosorbide en aerosol, lo que lo establece como un fármaco útil y seguro en el tratamiento de los pacientes con crisis hipertensiva.(57,58).

TABLA 7. Grupo controlado, parcialmente controlado y no controlado después del tratamiento hipotensor.

GRUPOS	Nº	%
CONTROLADOS	63	52.5
PARCIALMENTE CONTROLADOS	46	38.3
NO CONTROLADOS	11	9.2
TOTAL	120	100

En cuanto al resultado de los pacientes según grupo de control encontramos que el mayor porcentaje correspondió a los pacientes controlados con un 52,5% lo cual demuestra la eficacia de dichos medicamentos los cuales tienen su bien ganado lugar en el acervo farmacológico, parcialmente controlados un 38,3%, donde pudieron influir otros factores como características étnicas o resistencia al tratamiento, y solo un 9,2% de pacientes no controlados.

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.11

TABLA 8 Distribución de pacientes según medicamento utilizado y aparición de reacciones secundarias.

	Reacciones		Nº reacciones		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Captopril	10	8.3	30	25	40	33.3
Nifedipino	17	14.1	23	19.2	40	33.3
Nitrosorbide	8	6.6	32	26.7	40	33.3
Total	35	29.1	85	70.9	120	100

En cuanto a la aparición de reacciones secundarias la nifedipina presentó el mayor porcentaje con un 14,1 siguiendo en frecuencia el captopril con un 8,3% y en menor grado el nitrosorbide con solo un 6,6%.

En cuanto a esto coincidimos con muchos autores que refieren que el uso de nifedipina muestran un estrecho límite de seguridad en estos pacientes que pueden favorecer daño por isquemia tisular, autores como Watcher (59), han alertado sobre la producción de hipotensión sintomática, angina, isquemia miocárdica aguda y cefalea pulsátil, en cuanto al captopril a pesar de ser el hipotensor más ampliamente preconizado. En nuestro trabajo demostró la aparición de reacciones adversas las cuales están avaladas a nivel mundial por muchos autores. Es importante considerar que el uso de inhibidores de la enzima de conversión en pacientes que tienen todo el parénquima renal dependiente de una estenosis importante de las arterias renales o una nefrosclerosis, pueden presentar insuficiencia renal aguda al perder el efecto protector de la vasoconstricción de la arteriola eferente. Especial cuidado debe tenerse con pacientes añosos, con soplos en flancos, y/o extenso compromiso vascular periférico, con creatininas mayores a 3 mg/dL y/o kalemiyas mayores de 5,0 mmol/L. Si se sospechan deterioro de la función renal y/o estenosis de arteria renal hay que controlar la creatininemia/kalemia en plazos que pueden variar entre 48 horas a 7 días. (60).

En cuanto al uso del dinitrato de isosorbide a pesar de que en la literatura muchos autores reportan una serie de complicaciones, las cuales han restringido su uso en la práctica clínica, Es frecuente la cefalea por el estiramiento de los tejidos sensibles al dolor alrededor de las arterias meníngeas a causa de la pulsación aumentada que acompaña la vasodilatación cerebral. Esta cefalea suele ser transitoria y puede ser tratada con analgésicos sin necesidad de retirar el tratamiento.

Otros efectos secundarios son: hipotensión, sudoración, náuseas, taquicardia, bradiarritmias, vértigo y vómito. Son comunes a casi todos los vasodilatadores. (61, 62, 63, 64 y 65) otros avalan su uso (55, 57, 58, 59). Las reacciones más frecuentes reportadas por estos medicamentos se ven en la tabla 9, la cefalea fue la reacción más frecuente en 29 pacientes de 35 que presentaron reacciones adversas, con un mayor porcentaje relacionado al uso del Nifedipino 31,4%, la hipotensión solo en 6 pacientes para un 17.1 por ciento y relacionada también con el Nifedipino en correspondencia a la bibliografía revisada (61, 62, 65).

TABLA 9. Reacciones secundarias más frecuentes según el medicamento utilizado

	Captopril		Nifedipino		Nitrosorbide		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cefalea	10	28.6	11	31.4	8	22.9	29	100
Hipotensión	0	0	6	17.1	0	0	6	100
Otras reacciones	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	10	28.6	17	48.5	8	22.9	35	100

La complicación aguda más frecuente de la hipertensión arterial es la crisis hipertensiva que se clasifica en urgencia y emergencia hipertensiva. (61)

La urgencia hipertensiva es una elevación brusca y sostenida de la presión arterial diastólica y de la presión arterial sistólica con una presión arterial media de 130 mmHg o mayor y con signos y síntomas menores como cefalea, acufenos, fosfenos, mareos, confusión, disnea, tercer ruido, estertores bibasales. Requiere tratamiento conservador de horas con un antihipertensivo oral o sublingual; sin embargo, puede evolucionar a urgencia hipertensiva (62,64), donde existe, además, daño importante a órganos blanco como: edema de papila, encefalopatía, insuficiencia renal o infarto de miocardio. (65, 66).

El fármaco más utilizado en servicios de urgencias por su eficacia es la nifedipina, que es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio y del músculo liso vascular. Su acción por vía sublingual es a los 5-10 minutos con efecto máximo a la hora y duración de 4-6 horas, reduce la presión arterial por vasodilatación periférica (67, 68), y puede tener efectos colaterales, como descenso brusco de la presión arterial, isquemia miocárdica y taquicardia refleja por liberación de catecolaminas.

Otro fármaco utilizado por vía sublingual es el captopril, que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II y anula los efectos vasoconstrictores de la misma, produciendo vasodilatación y reducción de la presión arterial; sin embargo, ha demostrado poca eficacia. El dinitrato de isosorbide está indicado en cardiopatía isquémica y es un vasodilatador donador de óxido nítrico con reducción secundaria de la presión arterial. Cuando se coloca debajo de la lengua su acción se inicia a los cinco minutos y su efecto dura de 2 a 3 horas y en forma oral hasta seis horas. (69,70).

Los estudios recientes han demostrado que su acción se inicia a los cinco minutos de haberse administrado en aerosol y por vía sublingual tiene un efecto más tardío, pero más duradero (alrededor de 2 horas) es recomendable masticarlos ligeramente y dejarlos bajo la lengua, a excepción de los preparados sublinguales de disolución rápida que no tienen que masticarse. Los nebulizadores tienen un efecto más rápido que los anteriores y se pulverizan directamente bajo la lengua (0,4 mg por pulsación); (71, 72, 73, 74), además, reduce el flujo sistólico y diastólico, por lo que favorece la oxigenación miocárdica. (75) Esta investigación se efectuó con el propósito de evaluar un tratamiento alternativo por vía sublingual entre nifedipina, captopril y un donador de óxido nítrico, el dinitrato de isosorbide en la urgencia hipertensiva por sus manifestaciones clínicas y riesgo de emergencia hipertensiva.

Algunos autores han demostrado la eficacia e inocuidad de los donadores de óxido nítrico en forma de aerosol o en tabletas, como el dinitrato de isosorbide o la nitroglicerina, que se han utilizado en pacientes con emergencia hipertensiva, incluso en adultos mayores, (76, 77), en quienes se ha demostrado un control efectivo e inocuo de la presión arterial. En la Encuesta Nacional de Salud 2000 se reporta una prevalencia de hipertensión arterial del 30% con 10% o menos de estos pacientes que tienen un control adecuado de la presión arterial; 60% de estas personas desconocían que tenían hipertensión, (78, 79), aunque el control de la crisis hipertensiva en su forma clínica de urgencia debe ser conservadora con control en horas, e incluso días; sin embargo, es importante anotar lo informado por diversos autores donde la incidencia en los servicios de urgencias de la crisis hipertensiva es del 1 al 2% y el 60% corresponde a la urgencia hipertensiva y el 40% a emergencia. (80, 81).

Puede haber aumentos modestos de la presión arterial, incluso agudos y llegar a producir daño a un órgano blanco (tolerabilidad-variabilidad biológica), por lo que es importante un control adecuado y oportuno de la crisis hipertensiva. Los donadores de óxido nítrico son eficaces e inocuos para el control de la crisis hipertensiva, incluso en pacientes adultos mayores con cardiopatía isquémica concomitante.

En nuestro estudio, el dinitrato de isosorbide, el captopril y la nifedipina, administrados por vía sublingual fueron eficaces para el control de la urgencia hipertensiva; sin embargo, resulto más inocuo el dinitrato de isosorbide que la nifedipina, ya que esta última, según informes de la bibliografía tiene efectos colaterales graves, como isquemia cerebral, isquemia miocárdica y taquicardia refleja. (71, 73, 82, 83).

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.12

El captopril demostró en nuestro trabajo poca eficacia aunque si menos efectos colaterales, En este estudio no hubo efectos colaterales graves con los tratamientos usados, predomino la cefalea y solo un escaso porcentaje la hipotensión y estuvo relacionada con el uso de la nifedipina.

La nifedipina, por sus efectos colaterales, es poco utilizada en la actualidad ya que tiene escaso margen de inocuidad, disminución del 25% de la presión arterial diastólica a cifras menores de 70 mmHg; además, se han reportado alteraciones en el electrocardiograma, lo que puede llevar a riesgo de enfermedad cardiovascular aguda o enfermedad vascular cerebral isquémica. (84). El margen de inocuidad en la reducción de la presión arterial media de los sujetos estudiados con tratamiento a base de dinitrato de isosorbide, quizá se deba a su doble efecto: a) hipotensor a partir de la disminución de la precarga, con venodilatación, descenso de la presión diastólica final en la presión intramiocárdica y en el consumo de oxígeno, y b) incrementa el flujo coronario por vasodilatación de las arterias epicárdicas y arteriolas, tanto en estenóticas como en normales, mejora el flujo colateral si existe, y disminuye la presión externa en las arterias localizadas en el subendocardio, favoreciendo el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio.

En definitiva, el dinitrato de isosorbide es eficaz para el manejo de la urgencia hipertensiva, igual que la nifedipina y el captopril aunque con mayor margen de inocuidad, por lo que los donadores de óxido nítrico son una alternativa para el tratamiento de las urgencias hipertensivas. La farmacocinética y farmacodinamia del dinitrato de isosorbide parecen ser mejores que la nifedipina en relación con sus efectos hipotensores, metabólicos y cardioprotectores ante la isquemia. (85, 86, 87).

Consideraciones finales:

- El grupo de edad más afectado en la urgencia hipertensiva osciló entre los 45 y los 60 años con 70 pacientes para un 58,3%.
- El sexo más afectado fue el masculino con 70 pacientes para un 58,3%.
- La raza predominante fue la negra con 60 pacientes para un 50%.
- En los primeros 45 minutos de tratamiento hipotensor se habían controlado 63 pacientes para un 52,5% de ellos, 30 con el uso del dinitrato de isosorbide para un 25%.
- A los 90 minutos de tratamiento se habían controlado 109 pacientes para un 90,7% y con dinitrato 38 al igual que con el nifedipino para un 9,2%.
- El medicamento que menos efectos adversos produjo fue el dinitrato de isosorbide con solo 8 casos que sufrieron su administración para un 6,6%.
- La reacción adversa más frecuente fue la cefalea y el medicamento que menos la produjo fue el dinitrato de isosorbide.

Conclusiones

El grupo etario con más frecuencia de padecer urgencia hipertensiva fue el que osciló entre los 45 y los 60 años de edad. La prevalencia de hipertensión arterial y sus complicaciones son mayores en el varón y aumentan progresivamente, hasta la década de los 70 que se mantiene o aun se reduce ligeramente. En cuanto al origen étnico existe mucha mezcla de razas en nuestro medio y el predominio fue la raza negra.

Los efectos secundarios más frecuentes encontrados fueron la cefalea y la hipotensión los cuales tuvieron más relacionados con el uso de la nifedipina y del captopril.

El dinitrato de isosorbide se comportó como un medicamento eficaz, de fácil administración y con escasos efectos secundarios, comparable con la nifedipina y el captopril.

Recomendaciones

Recomendamos el uso del dinitrato de isosorbide por vía sublingual para el manejo de las urgencias hipertensivas en los pacientes que acuden a los servicios de emergencia.

Divulgar los resultados de nuestro trabajo con el objetivo de que se tenga conocimiento en todos los centros de diagnóstico integral (CDI) y en todos los Estados de Venezuela donde prestamos colaboración médica y donde quiera que exista el medicamento estudiado.

ANEXOS # 1

GUÍA DE EVALUACIÓN.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Repercusión económica y social del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas en los centros de diagnóstico integral: Maturín. Estado Monagas. Enero/2007-Julio/2009.

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____

Tipo de tratamiento: _____

Dinitrato de isosorbide (10mg): si _____ no _____

Nifedipina (10mg): si _____ no _____

Captopril (50mg): si _____ no _____

Vía oral: _____

Vía sublingual: _____

Tensión arterial diastólica :(más de 120 mmHg)

Al ingreso _____ (primera dosis del medicamento)

A los 15 minutos _____ A los 30 minutos _____ A los 45 minutos _____

Si la tensión arterial se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg en los 45 min. posteriores a la administración de la primera dosis utilizamos una segunda igual; posteriormente seguimos midiendo la presión arterial.

Segundos 15 minutos _____ Segundos 30 minutos _____ Segundos 45 minutos _____

Efectos colaterales del medicamento utilizado.

Cefalea. _____

Vómitos. _____

Hipotensión. _____

Taquicardias. _____

Rash _____

Nombre del que realizo la encuesta _____

ANEXO # 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha _____

Yo _____

Con número de cédula _____

Que resido en _____

En forma libre y voluntaria manifiesto que he sido informado verbal y por escrito a cerca del proyecto de investigación titulado Valoración de la eficacia y utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas en el centro de diagnóstico integral: Brisas Del Aeropuerto. Maturín. Estado Monagas. Febrero/2006-Enero/2007 y haber resuelto todas las dudas al respecto. La información que daré para aportar a la investigación será grabada y manejada por la investigadora, será entrevistada más de una vez en caso que se requiera, mis datos personales nunca serán revelados, si es necesaria la publicación de la información, será con mi previa autorización.

Soy consciente que mi participación como informante no conlleva ningún riesgo físico, ni psicológico y puedo retirarme de la investigación en cualquier momento sin dar explicaciones y sin tener ninguna consecuencia. También sé que los resultados de la información no serán utilizados en mi perjuicio. Teniendo todo claro otorgo mi consentimiento a libre voluntad.

Firma _____

Utilidad del tratamiento con Dinitrato de Isosorbide en pacientes con urgencias hipertensivas.13

Bibliografía

1. Tratamiento Clínico de la Hipertensión, Marvin Mosser, MD. 2da. Ed, Editorial Intersistema S.A de C.V. México, 2003. Pág.: 13 – 23.
2. Manual de Terapéutica Médica, Salvador Subirán, 4ta Edición, McGraw - Hill Interamericana, México 2005, Pág.: 87 – 97.
3. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica, Francesc Cardellach López, 9na Edición, Editorial Océano, Barcelona – España 1994. Pág.: 457 – 472.
4. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Alfred Goodman Gilman, 8va Edición, Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V. Marcelo T de Alvear 2145, Buenos Aires, 1999, Pág.: 740 – 743.
5. Medicina Interna Diagnóstico y Tratamiento, Jay H Stein 3ra Edición, Manuales Clínicos Editorial Panamericana, Buenos Aires Argentina 1995, Pág.: 171 – 175.
6. Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna, Consultor Clínico, Fred F, Ferri. 1ra. Editorial Océano, Pág.: 276 – 277. 2005
7. Evaluación de la terapia de drogas para el tratamiento de la urgencia hipertensiva en el departamento de emergencia (Nifedipina / Clonidina). VL. Justo Schnader publicación médica 1991.
8. Eficacia del Captopril y la Nifedipina Sublingual en pacientes Negros y Blancos con crisis Hipertensiva. Damasceno A. Ferreira B., Publicación Médica, Aug: (8) 471-6 1997.
9. Comparación entre el Captopril Sublingual e Isosorbide en aerosol para el manejo de las crisis Hipertensiva. Rubio Gof Vargas, A. G. Rodríguez, Revista Mexicana de Cardiología; 9 (3): 81-85, 2007.
10. Medicina Interna, Jay H, Stein, 3ra. Edición, Salvat Editores S.A. Mallorca 47 Barcelona España 1991, Pág.: 238 - 254.
11. Hernández R, Armas MC, Armas MJ y Velasco M. Hipertensión y Salud Cardiovascular en Venezuela y Países Latinoamericanos. Journal of Human Hypertension, 2000; 14(1): 2-5.
12. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, Detection Evaluation and Treatment of high blood Pressure, Jama, Mayo 21, 2003. Vol., 289. No. 19.
13. Principios de Medicina Interna, Harrison, Kurt J. Isselbacher, 13va. Ed, Interamericana McGraw – Hill Manuel Farero—28036 Madrid España 1994. Pág.: 1286 - 1303.
14. Diagnostico Clínico y Tratamiento, Lawrence Tierney Jr, MD. 37va. Edición, Manual Moderno, México, 2002, Pág.: 469 – 472.
15. Manual de Medicina de Urgencias, 4ta. Edición, David M, Clene MacGraw –Hill Interamericana, Editores SA de CV. México 1999. Pág.: 247 – 251.
16. Manual Washington de Terapéutica Médica, departamento de Medicina Interna, Universidad de Washington, San Luis Missouri, 10ª Edición 2001, Series de Manuales Espirales.
17. Medicina basada en evidencia, Hospital General de Massachusetts, 2005. Editorial Marban, Libro S. L.
18. Fontanet H. The use of isosorbide in the treatment of severe, uncontrolled hypertension. Arch Intern Med 1987;147: 426-8.
19. Houston MC. Hypertension. Current therapy. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006:293-307.
20. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection. Evaluation and treatment of high blood pressure. (JN CV) Arch Intern Med 1993;153:154-83.
21. Pozo H del, Llorenz M, Pérez G. Hipertensión arterial y preoperatorio. Acta Méd 1997;7(1):161-6.
22. Pannier BM, Kando T, Safarian AA, Isnard RN, Diebold B, Safar M. Altered hemodynamic response to isosorbide dinitrate in essential hypertension. J Clin Pharmacol 2002;30(2):127-32.
23. Riesgo Cardiovascular de Hipertensión Arterial a la Cardiopatía Isquémica, X Congreso Europeo de Hipertensión Arterial, Editorial Eurpa Pres, 2002.
24. Barry M. Massie, Systemic Hypertension. En: Current Medical Diagnosis & Treatment. 38a ed, 2005.
25. Lenfant Claude. Conquering Cardiovascular Disease. Progrese and Promise. JAMA. 1999; 282: 1-5.
26. Oparil S, Calhoun DA. High Blood pressure. En: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine. New York: Healthon; 2006; 3-15.
27. Trilling JS, Froom J. The urgent need to improve hypertension care. Arch Fam Med 2000; 9: 794-801.
28. Van den Hoogen PC. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Engl J Med 2006; 342: 1-8.
29. The VI Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-22.
30. Lyons A. Medicine, an illustrated history. Abrams Publishers, New York, 1978; 477-593.
31. Medical Dictionary, 26a ed. Saunders & Co. Filadelfia, 1985.
32. Castiglione A. Historia de la Medicina. Salvat Editores. Barcelona, 2004; 209-524.
33. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I... Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. Rev Esp Cardiol 2001; 54:139-49.
34. Lombera Romero F, Barrios Alonso V, Soria Arcos F, Placer Peralta L, Cruz Fernández JM, Tomás Abadal L, et al... Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol 2000; 53:66-90.
35. Weisser B, Mengden T, Dusing R, Vetter H, Vetter W.. Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines. Am J Hypertens 2006; 13:940-3?
36. Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H.. Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. Hypertension WorkingGroup. Hypertension 1999; 34:818-25.
37. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB... Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90:1786-93.
38. Lip GY.. Regression of left ventricular hypertrophy and improved prognosis: some hope now or hype? Circulation 2003; 104: 1582-4.
39. Konstam M, Dracup K, Baker D, et al. Heart failure: evaluation and care of patients with left-ventricular systolic dysfunction. Clinical Practice Guideline No. 11. AHCPR Publication no. 94—0612. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. June 1994.
40. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:303—10.
41. Aquilina, S.; Felice, H.; Boffa, M. J. Allergic reactions to glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate demonstrating cross-sensitivity. Clinical & Experimental Dermatology, Nov 2002, Vol. 27 Issue 8, p700-704.

42. Gunasekara, N.S.; Noble, S. Isosorbide 5-Mononitrate: A Review of a Sustained-Release Formulation (Imdur) in Stable Angina Pectoris: Drugs, Feb 2003, Vol. 57 Issue 2, p261,
43. Chebonian AV., Bakris GL, Blanck HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, 2003;289: (DOI 10.1001/Jama.289.19.2560).
44. Galazka M, Ruddy MC, Bialy GB. Systolic Hypertension remains difficult to control despite referral to hypertension specialists. American Journal of Hypertension. 2004; 17: s144.
45. Ppademetriou V, Farsang C, Elmfreldt E. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Journal of the American College of Cardiology. 2004;44: 1175-1180.
46. Van Zwieten Peter A. Drug Treatment of isolated systolic hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16:1095-1097.
47. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Hypertens 2002;15(8):691-6.
48. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, et al. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2005;23(5):921-8.
49. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-1888.
50. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, et al. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. Am J Hypertens. 2005; 18:1174-7.
51. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, et al. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. Med Clin 2005; 30; 124(16):606-12.
52. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Aust J Physiother 2002; 48(3):238-.
53. Garcia-Vera MP, Sanz J, Labrador FJ. Blood pressure variability and stress management training for essential hypertension. Behav Med 2004; 30(2):53-62.
54. Van den Hoogen PCV, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342:1-8.
55. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment control in five European countries, Canada and the United States. Hypertension. 2004;43:10-17.
56. Murrell W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris Lancet 1879;1:80-81.
57. Rubio Guerra. Med. Interna Méx; 14(3):89-92, mayo-jun. 1998. tab.
58. Rubio Guerra. Rev. Fac. Med. UNAM; 42(4):148-50, jul.-ago. 1999. Tab.
59. Watcher RM. Symptomatic hypotension induced by Nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. Arch Intern Med 1987; 147:556-60
60. Medicina para la Práctica Clínica. J. Willis Hurst, 4ta. Edición, Editorial Médicos Panamericano. S.A. Marcelo T de Alveur 2145 Buenos Aires Argentina 2002, Pág.: 1082 – 1087.
61. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;57:2413-46.
62. Morales González JA, Gutiérrez Salinas J, García Acosta VM, Cascomunive R, y col. Urgencia y emergencia hipertensivas. Med Int Mex 2000; 16(4):198-203.
63. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356:411- 17.
64. Elizondo Argueta S, Sánchez Zúñiga MJ, Román López E. Hipertensión arterial sistémica. Diagnóstico y tratamiento. Med Int Mex 2004;20:130-9.
65. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crisis. Chest 2000;18:214-27.
66. Hypertension clinical guideline. 2001. S Afr Med J 2001;91(2pt 2):163-72.
67. Palma Aguirre JA, Castañeda Hernández G. Nifedipina. Farmacocinética Y adecuado uso terapéutico. Rev Med IMSS 1999; 37(1):47-58.
68. Gracia Moll M. Principles and rules of the nitrates. Ann Cardiol Angiol 1997; 46(7):399-05(Abstract).
69. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med 1998; 338(8):520-31
70. Vargas Ayala G, Rubio Guerra FA. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. Med Int Mex 1996;12(2):110-15.
71. Rubio Guerra F, Castañeda Hernández G. Valoración de tres Fármacos para el manejo no parenteral de las crisis hipertensivas. Med Int Mex 1998; 14(3):89-92.
72. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparación entre captopril Sublingual e isosorbide en aerosol para el manejo de las crisis hipertensivas. Rev Mex Cardiol 1998;9(3):81-85.
73. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparison between isosorbide dinitrate aerosol and nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. Angiology 2005; 50(2):147-42.
74. Velasco Rodríguez VM, Martínez Ordaz VA, Roiz Hernández J, Huazano García F, Nieves Rentería A. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. E-libro net.2003; Pág.: 59.
75. Vargas Ayala G, Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Narváez Rivera JL, et al. Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablet form for the treatment of hypertensive emergencies in the elderly. Blood Press 2000; 9(5):283-86.
76. Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Vargas Ayala G, Lozano Nuevo JJ, et al. Management of hypertension emergencies in elderly patients with isosorbide dinitrate aerosol. Gac Med Mex 2000; 136(1):17-21.
77. Martínez Abundis E, González Ortiz M, Hernández Salazar F, Huerta J, Lucas MT. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preclampsia. Gynecol Obstet Invest 2000; 50(1):39-42.
78. Fonseca Reyes S, Parra Carrillo JZ. Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva. Med Int Mex 2003;10(3):165-74.
79. Rosas M, Pastelin G, Martínez Reding J, Herrera Acosta J, Attie A. Hipertensión Arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. Arch Cardiol Mex 2004; 74:134-57.
80. Gegenhuber A, Lenz K. Hypertensive emergency and urgency. Herz 2007; 28(8):717-24.

Leído el 14 de mayo 2008. Portalesmedicos.