

## ENSAYO CLINICO CON VERAPAMIL EN PACIENTES CON CRISIS HIPERTENSIVA

\* Dr. Poncio Luna  
 \*\* Dr. Rafael Pichardo E.  
 x Dr. Maury Peña  
 xx Dr. Angel S. Sánchez

### INTRODUCCION

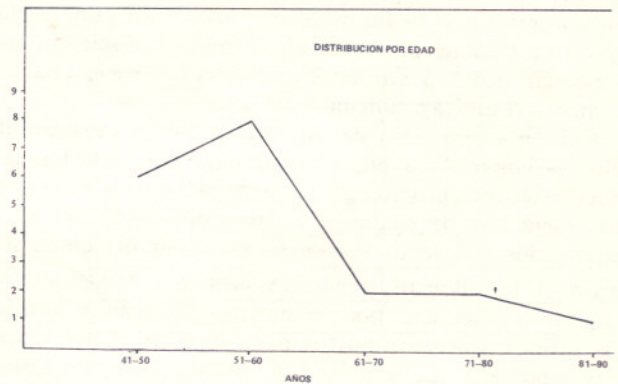
Motivados por la creciente necesidad de disponer de nuevos fármacos, con efectos hipotensores de inicio rápido, para su utilización en las crisis hipertensivas de nuestras emergencias, nos decidimos a realizar este ensayo con el corhidrato de Verapamil, también con la finalidad de comprobar los efectos encontrados en otros ensayos como el de WETTE, quien en 1966 realizó un estudio de hipertensos con insuficiencia coronaria, señalando entre los resultados, mejoría clínica de la angina y las cifras de presión arterial, también observó modificaciones favorables en los trazos electrocardiográficos de la población estudiada. Otro estudio fue realizado por Bender y Cols. en 1970, quienes encontraron una disminución apreciable de las cifras de presión arterial en hipertensos de etiología variable en este estudio se administró 5 mg. de Verapamil vía intravenosa, apreciándose efectos que se prolongaron entre 10 a 20 minutos siendo muy poco apreciable la disminución de los niveles tensionales en los individuos normotensos.

Existen más reportes con datos de la investigación clínica y farmacología del Verapamil como son los de Schlepfer, Haas y Hartfelder, quienes han logrado establecer que el Verapamil puede producir un efecto vasodilatador 100 veces mayor que la papaverina y sus derivados, y que ese efecto se extiende a la vasculatura general provocando una considerable y sostenida disminución de la resistencia periférica, fenómeno que explicaría su actividad antihipertensiva y fundamentalmente también en los ensayos farmacológicos del Dr. Fleckenstein quien deduce que el mecanismo reductor del tono vascular y la vasodilatación concomitante, son los responsables del descenso de los valores de la presión arterial que se observa en el enfermo hipertenso.

Basándonos en estos reportes pensamos que el efecto hipotensor del Verapamil sería de especial utilidad en el

tratamiento global de las crisis; sin olvidar de ningún modo los efectos terapéuticos de esta sustancia en el manejo de la angina y las arritmias, procedimos a estudiar dicha droga en pacientes hipertensos.

GRAFICA No.1



### MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 19 pacientes de la consulta de emergencia del hospital San Vicente de Paúl de San Francisco de Macorís, nos abocamos a seleccionar pacientes que reunieran criterios ya establecidos, de estar en crisis hipertensiva, sin embargo, por limitaciones inherentes al medio tenemos que admitir que un porcentaje mínimo de estos pacientes no estaban necesariamente en "crisis hipertensiva clásica" si nos atenemos a una definición muy rígida.

De todas maneras estos pacientes fueron a la consulta hospitalaria de urgencia y presentaban en ese momento tensiones iguales o por encima a los límites establecidos arbitrariamente en nuestro protocolo de trabajo, estos límites fueron presión sistólica igual o mayor a 180 mm. Hg. y presión diastólica igual o mayor a 110 mm. Hg.

### PROCEDIMIENTO:

Se procedió con los criterios antes señalados a seleccionar los pacientes luego de tres tomas de la presión arterial, posteriormente el paciente era llevado a otra habitación de examen, donde se esperaba 15 minutos, se procedía de nuevo a tomar tres presiones acostado y sentado y si aún promediando estas presiones mantenía los criterios, el paciente se incluía en el estudio y se procedía a la inyec-

\* Jefe del Servicio Medicina Interna Hospital San Vicente de Paúl. Profesor de Farmacología y Fisiopatología UNNE.

\*\* Jefe del Departamento Investigaciones Clínicas IDC. Profesor de Farmacología UASD.

x Ex-Médico Asistente Hospital San Vicente de Paúl. Actual Residente de 2do. Año de Medicina Interna.

xx Ex-Médico Asistente Hospital San Vicente de Paúl. Actual Residente de 1er. Año en Endocrinología IDSS.

ción del medicamento: 5 mg. de Clorhidrato de Verapamil por la vía intravenosa.

Inmediatamente se hacía un monitoreo en la cabecera del paciente de las presiones y frecuencia cardíaca, acostado y sentado en los siguientes períodos de tiempo: 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos.

Durante y al final del estudio se constataban quejas y posibles efectos secundarios del medicamento y a los 60 minutos si no había ninguna complicación se despachaba el paciente.

Todos los datos se tabularon en base al promedio (más o menos) y la desviación estándar. La comparación de los resultados se hizo con un test de student para datos pareados con un nivel mínimo de significación estadística de  $P < 0.05$ .

Nuestra población está resumida del siguiente modo:

De un total de 19 pacientes 16 eran de sexo femenino (84 o/o) y 3 del sexo masculino para un (16 o/o).

La ocupación de estos pacientes fue la siguiente:

Ama de Casa	16.....	(84 o/o)
Agricultores. . .	2.....	(11 o/o)
Carpintero	1.....	( 5 o/o)

**ANTECEDENTES DE HIPERTENSION:**

Del total 17 eran conocedores de su enfermedad hipertensiva, mientras que dos (2) de ellos desconocían el padecimiento. La evolución de esta hipertensión la constatamos así:

Sin Hipertensión.....	2
Entre 1 y 5 años.....	5
Entre 5 y 10 años.....	6
Entre 10 y 15 años.....	1
Entre 15 y 20 años.....	3
Desconocida. ....	2
<b>TOTAL.....</b>	<b>19</b>

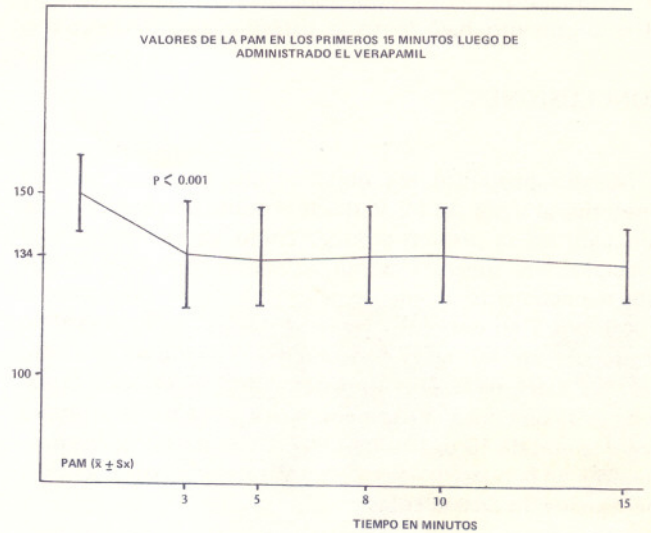
En la Gráfica No.1 presentamos la distribución por edad de los pacientes (mayor incidencia entre 40-60 años).

En cuanto al tratamiento, refirieron tomar pastillas para la presión 16 pacientes para un 84 o/o; los medicamentos usados eran:

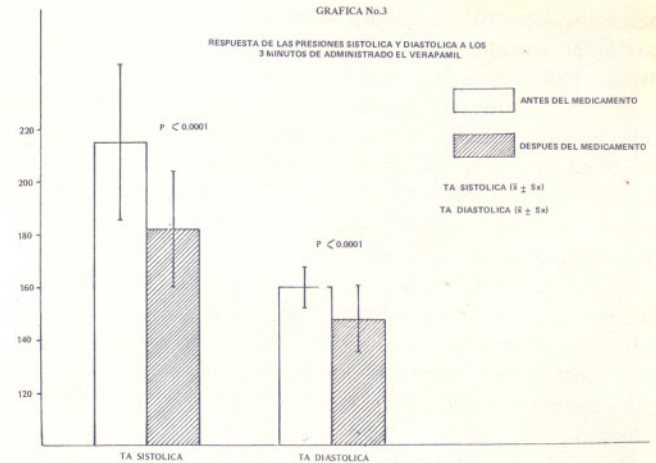
Furosemida. . . . .	14
Reserpina. . . . .	6
Diazepán. . . . .	15
Clonidina. . . . .	1
Guanetidina. . . . .	1
Metildopa. . . . .	1

Dos pacientes refirieron tener diagnóstico de insuficiencia cardíaca y uno de haber padecido edema pulmonar agudo, ninguno tenía historia de Infarto del Miocardio previo, 18 se quejaban de palpitaciones y 11 de dolores pre-cordiales, 10 eran fumadores habituales, 7 eran obesos, ninguno tuvo diabetes diagnosticada.

GRAFICA No.2



GRAFICA No.3



**RESULTADOS:**

La respuesta al medicamento se ilustra en la Gráfica No.2 donde utilizamos la presión arterial media obtenida del promedio de las dos presiones tomadas en los diferentes períodos.

Durante la fase de control la PAM fue de 150 ± 11.2 mm. Hg. y como se puede observar a los 3 minutos cayó a 134 ± 14 mm. Hg. ésto representó un delta de 11 o/o con relación a la presión control y fue altamente significativo desde el punto de vista estadístico con  $P < 0.001$ ; a partir de ahí la presión mantuvo el mismo nivel como puede observarse en la gráfica y al final de los 15 minutos, se observó un discreto descenso adicional a 131.7 ± 10.4 mm Hg., este descenso mantenido siguió siendo significativo en relación al valor inicial control.

Tratando de establecer si había diferencia entre las presiones sistólica y diastólica separamos la respuesta de las dos presiones a los 3 minutos, Gráfica No.3).

Como era de esperarse, ambas respuestas fueron altamen-

te significativas, pero proporcionalmente iguales, o sea, que el medicamento bajó tanto la sistólica como la diastólica.

## CONCLUSIONES:

Nuestro propósito era objetivar una respuesta positiva o negativa al Verapamil E.V. desde el punto de vista de la disminución de la presión arterial; como ya se mencionó al principio, hay sugerencias por autores reconocidos de que este medicamento puede tener un efecto vasodilatador e hipotensor y en particular remarcamos de nuevo el estudio de Bender en Alemania con una disminución de la administración del medicamento justamente 1-2 minutos, que concuerda con nuestra experiencia. La caída de la presión de poco más de 10 o/o es importante con cualquier medicamento y en el nuestro además fue significativo pese al número reducido de pacientes.

Obviamente nos hubiese gustado determinar si este efecto se mantenía más allá de los 15 minutos y sobre todo separar los aspectos de la sugestión que están inherentes en cualquier estudio que no se utilicen placebos. Recientemente Dollery en Inglaterra ha documentado lo que muchos observamos en la práctica. El efecto hipotensor del simple hecho de acostar el paciente. Nos parece que nuestro efecto fue muy rápido para explicarse solamente por este mecanismo y además se mantuvo inalterado por 15 minutos, lo cual es altamente sugestivo de que hay por lo menos cierto efecto del medicamento.

Nos sorprendió la falta de respuesta de la FC pero no es tan inexplicable si consideramos que esos pacientes no estaban en taquicardia y señalamos que si no hay trastornos de conducción A-V no hay que temer la utilización E.V. de por lo menos una dosis farmacológica de 5 mg. E.V. de Verapamil.

Lógicamente este estudio tiene limitaciones que somos los primeros en reconocer; creemos que se debe seguir investigando con estudios controlados, con criterio más rígido de selección, con inclusión de placebos, con seguimiento por más tiempo y con observación electrocardiográfica.

Llamamos la atención a la observación de un efecto no

reportado en publicaciones anteriores y encontrado por nosotros en 3 pacientes, nos referimos a una diuresis importante justamente a los 3 minutos y que coincidió con disminución de la presión arterial en esos pacientes.

No podemos descartar que mecanismos de adaptación a nivel renal, específicamente en arteriolas aferentes llévenen a un aumento de la filtración al bajar la presión arterial. Las interrogantes están abiertas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Bender F. Tratamiento de las Arritmias del tipo Taquicárdico y de la Hipertensión Arterial con Verapamil Arzneimittel — Forschung, 1310-1316. Septiembre 1970.
- 2.— Calva, E. Mujica, A. Bisteni, A. y Sodi Pallares, D. Oxidative Phosphorylation in Cardiac Infarct, Effect of Glucose — KCL Insulin Solution Amer J. Physiol, 209: 371, 1965.
- 3.— Fleckenstein, A. Control de Metabolismo del Miocardio con Verapamil Modo de Acción, Aplicaciones Arzneimittel-Forschung, Págs. 1317-1322. Septiembre 1970.
- 4.— Haas, H. Hartfelder, G. Isopropyl (N-Methyl — Homoveratyl) aminopropyl — 3-4 dimethoxyphenylacetoneitril. A New Drug with coronary Dilating Activity, Arzneimittel Forsh. 12.549, 1962.
- 5.— Isoptin Symposium: Moscú No.24, 1969. Arzneimittel Forschung Seite 1277 Heft. 9a. Septiembre 1970.
- 6.— Ryden, L. Saetre. The Haemodynamic Effect of Verapamil. Europ. J. Clin. Pharmacol. 3, 153-157 (1971) Alemania.
- 7.— Schamroth, L. Krikler, D. M. Garret, C. Immediate Effects of intravenous Verapamil in Cardiac Arrhythmias. British Medical Journal Marzo 11, 1972.
- 8.— Schmitt, G. Acción Protectora del Iproveratril (Isoptin) en las Miocardiopatías provocadas por la Hipertensión, en la Experimentación Animal. Die Medizinische Welt No.49-9 Diciembre de 1967.
- 9.— Sodi Pallares, D. Bisteni, A. Medrano, G. A. Ponce de León, J. De Michele, A. Ariza, D. Estudio Experimental del verapamil en el Tratamiento del Infarto Agudo del Corazón del Perro. Arch. Inst. Cardiol. Mexic. 36-6: 830, 1968.
- 10.— Picardo F. A. Pedrero N.L. Angina de Pecho y Trastornos del Ritmo Cardíaco. Rev. Med. del I.S. S.S.T.E. Año 6. Vol. 6 No.4, 1971.
- 11.— Wette, K. Heimooth, V. Jansen, F.K. La Influencia del Verapamil sobre las Alteraciones Electrocardiográficas en los Hipertensos. Much. Med. Wschr 108/22. 1238, 1866.
- 12.— Pichardo F.A. Molina C. A., Pedrero N. L. Valorización Clínica de los Efectos Antihipertensivos del Clorhidrato de Isoptin. Rev. Med. ISSSTE México. No.8 Año VII No.2, 1973.
- 13.— Nayler W. G. Krikler D. Verapamil y el Miocardio. Post-Graduate Medical Journal (July 1974). Págs. 50, 441, 446.