

6

EFICACIA DEL DINITRATO DE ISOSORBIDE EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA DEL ANCIANO

- Diego L. Alvarez M.,
- José F. Arango A.,
- Alberto Aristizábal O.,
- Ana L. Berrío G.,
- Gustavo A. Lopera G.,
- Ramón E. Lopera L.,
- Adriana P. Martínez R.,
- Carmen G. Rúa A.

RESUMEN

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 29 pacientes con Hipertensión Sistólica Aislada (HSA) con edad promedio de 77 ± 9.5 años, residentes en una comunidad de ancianos, con el objetivo de evaluar el efecto antihipertensivo del Dinitrato de Isosorbide de liberación sostenida (DNIS), 20 a 40 miligramos, administrados dos veces al día versus placebo. Los pacientes fueron evaluados para descartar causas secundarias de hipertensión como se ha recomendado, además recibieron tratamiento no farmacológico concomitante. Después de 8 semanas de tratamiento la Presión Arterial Sistólica disminuyó de 177 ± 10 a 146 ± 16 mm Hg con DNIS ($P. < 001$) y de 173 ± 15 a 164 ± 8 mmHg con placebo ($P. > 05$). La reducción se observó desde la primera semana de tratamiento y no hubo diferencias significativas en la presión arterial diastólica ni en los efectos secundarios durante el mismo período. Este estudio proporciona evidencia

* Estudiantes de Internado, Facultad de Medicina, U.P.B.

Separatas: Diego Luis Alvarez M. A.A. 66905 Medellín.

de que el DNIS es efectivo y seguro para reducir en forma selectiva y sostenida la presión arterial sistólica en ancianos con HSA.

Palabras Clave: Hipertensión, hipertensión sistólica aislada, anciano, dinitrato de isosorbide.

SUMMARY

A double blind randomized trial, performed in 29 patients with Isolated Systolic Hypertension (ISH), who lived in a older community. They had a mean age of 77 ± 9.5 years. The study tried to evaluate the antihypertensive effect of oral sustained-release isosorbide dinitrate formulation (ISDN) 20-40 mg administered twice daily vs placebo, all patients receiving also non pharmacological treatment. After 8 weeks of therapy, supine systolic blood pressure (SBP) decreased from 177 ± 10 to 146 ± 16 mmHg with ISDN ($p < 0.001$) and from 173 ± 15 to 164 ± 18 mmHg with placebo ($p > 0.05$). These results appeared as soon as the first week of treatment with ISDN. No significant differences in diastolic blood pressure or side effects occurred during the same period. This study provide evidence that ISDN is effective and safe for reducing SBP in ISH elderly patients.

Key words: Hypertension, isolated systolic hypertension, elderly, isosorbide dinitrate.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial afecta un alto porcentaje de la población mundial, principalmente adultos y ancianos. En estos últimos predomina la hipertensión sistólica aislada (HSA) definida como la presión arterial sistólica ≥ 160 y diastólica ≤ 95 mmHg (1), con una mayor asociación que la hipertensión diastólica sobre las consecuencias cardiovasculares de la hipertensión (enfermedad coronaria, falla cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad cerebrovascular) (2). Recientemente se demostró que el tratamiento de la HSA del anciano reduce la incidencia de la enfermedad cerebrovascular (3).

Los mecanismos de la HSA implicados son diferentes a los postulados en la hipertensión diastólica, como el aumento de la rigidez de las grandes arterias que cambia las características de propagación de la onda del pulso y las alteraciones en la capacitancia venosa, los cuales son modificados favorablemente por los nitratos, sin alterar la presión arterial diastólica, como ocurre con otras terapias antihipertensivas (4,5).

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del dinitrato de isosorbide de liberación sostenida (DNIS) para el control de la HSA del anciano.

MATERIALES Y METODOS

Es un estudio clínico experimental, longitudinal, prospectivo, doble ciego controlado con placebo, realizado en residentes en una comunidad de ancianos de Medellín (Colonia de Belencito).

Para seleccionar los pacientes se efectuó una medición casual a los 412 ancianos de la comunidad. Aquellos con cifras sospechosas de HSA se les efec-

tuaron 3 mediciones según las normas del Comité Conjunto Americano para la detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (1). A cada paciente se le realizó una historia clínica completa y los exámenes básicos que dicho comité recomienda para evaluar causas secundarias de hipertensión arterial.

Se incluyeron los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: Consentimiento informado, mayor de 60 años, con HSA sin hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de enfermedad renal, anemia, hipertiroidismo, coartación o insuficiencia aórtica, y que fuera posible suspender otros tratamientos antihipertensivos y administrar como único tratamiento DNIS o placebo.

De los 46 pacientes hipertensos sistólicos detectados inicialmente se excluyeron 16 por no cumplir todos los criterios de inclusión; principalmente por creatininas mayores de 2 mg/dl (método del ácido pícrico), terapia concomitante con betaliméticos, no continuar con HSA en el seguimiento, enfermedad glaucomatosa o insuficiencia aórtica.

Tres pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular y dos con signo de Osler se incluyeron en la investigación.

Se elaboró el placebo (Laboratorio Medick - Medellín) en igual forma y presentación que el medicamento activo. Las tabletas de placebo y DNIS se rotularon en frascos numerados con el nombre de Dinitrato de Isosorbide de 40 mg por tableta. El laboratorio distribuyó por el método aleatorio simple los 30 pacientes en los grupos placebo o DNIS. La tabla de asignación fue manejada exclusivamente por el laboratorio y el médico de la comunidad, quien recibió un sobre sellado. Los in-

investigadores desconocían el tipo de tratamiento asignado a los pacientes, solo el médico de la institución tenía autorización para romper el ciego en caso de presentarse algún problema en el manejo de los pacientes y sin informar a los investigadores.

Los 30 pacientes recibieron tratamiento no farmacológico concomitante con el protocolo de la investigación, aun considerando que la eficacia de éste es discutida en el grupo de HSA del anciano (6).

El estudio se inició con 3 semanas de nivelación con el placebo para los 30 pacientes. Simultáneamente se efectuaron mediciones de presión arterial, historia clínica y suspensión de otras terapias antihipertensivas bajo cuidadosa vigilancia. En esta fase se retiró un paciente por intolerancia, quedando una población de estudio de 29 pacientes.

Se empezó el tratamiento con media tableta (20 mg) de DNIS o media tableta de placebo cada 12 horas. Luego de la primera semana se duplicó la

dosis a quienes continuaban con HSA (2 tabletas al día).

El seguimiento de los pacientes se realizó los días 2,4,8,10, para determinar los efectos secundarios que se presentarían al inicio del tratamiento o al aumentar la dosificación. Los controles siguientes fueron una vez por semana, hasta la octava semana. Cada control incluyó la medición de la presión arterial en dos posiciones y se interrogó por efectos secundarios.

Otro de los investigadores llevó un estricto control sobre el cumplimiento del tratamiento mediante recuento de las tabletas consumidas por los pacientes y que éstas fueran la única terapia farmacológica antihipertensiva.

El análisis se realizó con t de Student para datos simples o pareados.

RESULTADOS

De los 29 pacientes 15 recibieron placebo y 14 DNIS. Ambos grupos fueron comparables por edad, sexo y exámenes de laboratorio. Tabla I.

TABLA I: DESCRIPCION DE LA POBLACION

PARAMETRO	PLACEBO	DNIS	P
Número	15	14	NS
Mujeres (#)	13	10	NS
Edad (años)	78±9.4	77±10	NS
Glicemia (mg/dl)	83±15	99±27	NS
Colesterol (mg/dl)	204±47	218±46	NS
Creatinina (mg/dl)	1.29±.37	1.36±.3	NS
Hemoglobina (g/dl)	14±1.57	13.6±1.84	NS
Hipertrofia ventricular*	1	2	NS
Citoquímico+			
Cilindruria (#)	1	3	NS
Hematuria (#)	0	1	NS
Proteinuria (#)	2	2	NS

DNIS: Dinitrato de isosorbide de liberación sostenida.

+ Todos con creatinina normal; * Índice de Cornell al ECG

Tres de 14 pacientes del grupo DNIS y 9 de 15 pacientes del grupo placebo requirieron duplicación de la dosis.

Se demostró una reducción significativa entre las medias de presión arterial sistólica antes y después del tratamiento con DNIS. En el grupo con DNIS cayó de 177 ± 10 a 146 ± 16 mm de Hg

($P < .001$) y en el placebo de 173 ± 15 a 164 ± 18 mm de Hg ($P > .05$). Tabla II.

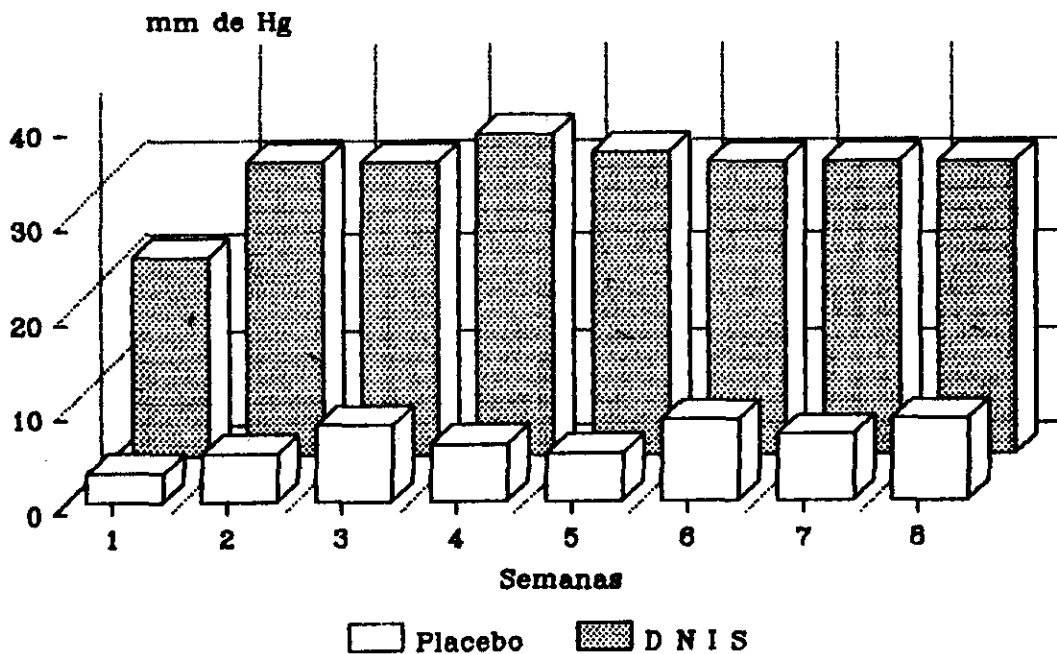
La media de disminución de presión arterial sistólica fue de 31 mm de Hg (17.5%) con DNIS y 8.6 mm de Hg (4.9%) con placebo a la octava semana. Figura 1.

TABLA II: MEDIAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA SEGUN EL TRATAMIENTO

SEMANA	PLACEBO n= 15	DNIS n= 14	P
0	173±15	177±10	NS
1	172±16	156±20	< .05
2	167±22	146±20	< .02
3	164±23	146±17	< .05
4	167±20	144±15	< .01
5	168±17	145±23	< .01
6	164±18	147±18	< .02
7	166±16	146±21	< .01
8	164±18	146±16	< .01

DNIS Dinitrato de Isosorbide de liberacion sostenida

FIGURA 1: MEDIAS DE LAS DISMINUCIONES DE PRESION SISTOLICA SEGUN EL TRATAMIENTO



No se observaron fenómenos de tolerancia durante el estudio, ni hubo diferencias significativas en las medias de presión arterial diastólica durante el tratamiento (848 y 849 mm de Hg para los grupos DNIS y placebo, respectivamente, a la octava semana). Tampoco en la frecuencia de efectos secundarios. Figura 2.

DISCUSION

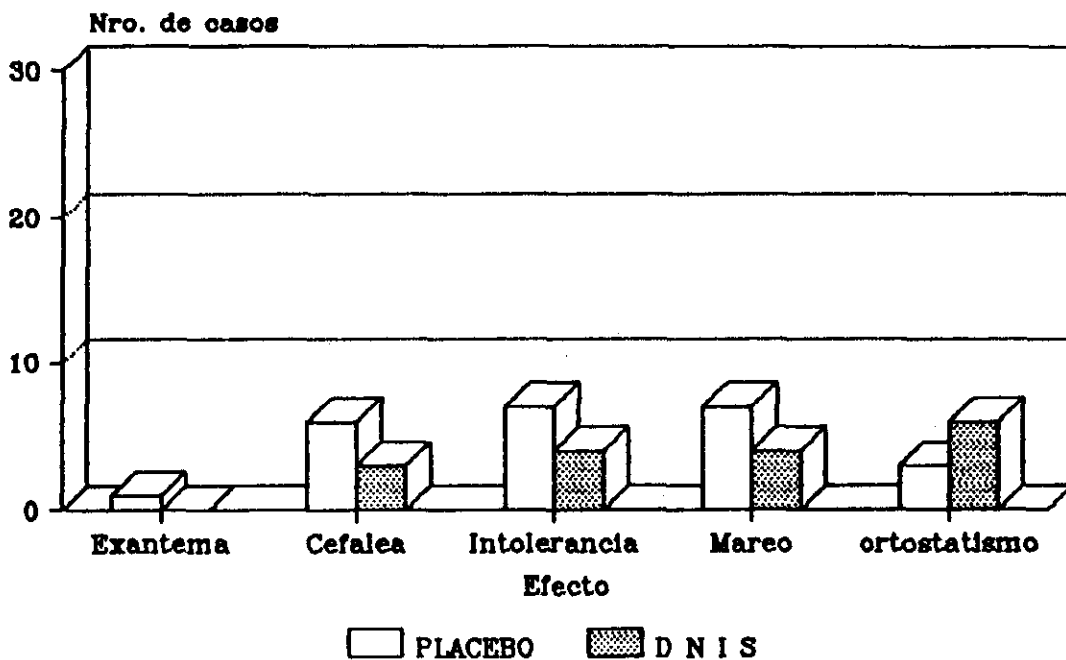
Los resultados suministrados por los estudios epidemiológicos han mostrado que la HSA tiene mayor asociación que la hipertensión diastólica sobre todas las consecuencias cardiovasculares de la hipertensión como enfermedad coronaria, falla cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad cerebrovascular, que unida a su elevada frecuencia (20% a los 70 años) convierte a la HSA en el principal factor de riesgo cardiovascular en el anciano

(7,8,9,10,11) haciéndose necesario el tratamiento a cualquier cifra de HSA (12).

En este tipo de hipertensión se presentan mecanismos diferentes a los postulados para la hipertensión diastólica. Se han implicado la disminución de la capacitancia venosa (5) y el aumento de la rigidez arterial por cambios degenerativos que incrementan la onda de presión aórtica y la velocidad de propagación de la onda del pulso, ocasionando un retroceso precoz de ésta (4,13,14).

En las investigaciones realizadas en ancianos con HSA utilizando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (15,16), calcioantagonistas (17), bloqueadores adrenérgicos (15,18), diuréticos (19,20,21,22) e inhibidores de la serotonina (23), han encontrado reducciones significativas

FIGURA 2: FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS SEGUN EL TRATAMIENTO



tanto de las cifras de presión sistólica como diastólica (no siendo hipertensos diastólicos), lo cual se traduce en una reducción importante de la presión media y por tanto de la perfusión coronaria y cerebral, que en ningún momento es deseable en estos pacientes con mayor incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Los diuréticos que además de sus efectos metabólicos desfavorables (hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalcemia y aumento de la resistencia a la insulina), depletan de volumen a pacientes hipovolémicos como lo es el anciano hipertenso (24).

Los ancianos con HSA tienen disminuída la sensibilidad del barorreflejo arterial carotídeo, incrementando la prevalencia de hipotensión ortostática, que dificulta el empleo de bloqueadores adrenérgicos (25,26).

Los nitratos reducen la amplitud de la onda de presión aórtica, la velocidad de propagación de la onda del pulso (27); aumentan la capacitancia venosa (28), induciendo la producción de vasodilatadores endógenos como prostaciclina y factor relajante derivado del endotelio -óxido nítrico- (29). Además, poseen un efecto predominante sobre venas y arterias, sin actuar sobre arteriolas (a dosis terapéuticas), por lo que no afectan la presión arterial diastólica y carecen de los efectos metabólicos adversos que presentan varios de los antihipertensivos (30, 31, 32).

La tolerancia al efecto clínico de los nitratos ha sido bien estudiada en el manejo de la falla cardíaca y enfermedad coronaria, que se pueden evitar espaciando las dosis con presentaciones de liberación sostenida (33); dicha estrategia fue utilizada en este estudio aunque la tolerancia para el efecto

antihipertensivo no ha sido estudiada (30).

Es importante tener en cuenta que muchos ancianos con HSA como secuela de ésta padecen enfermedad coronaria o falla cardíaca, que son una indicación adicional para el DNIS. Por último, el bajo costo y fácil adherencia constituyen otras de las ventajas del DNIS.

Evidencia clínica de su utilidad fue proporcionada por Duchler et al, (34) quienes encontraron disminuciones selectivas de la presión arterial sistólica con DNIS a partir de la octava semana, lo que concuerda con los hallazgos del presente estudio, con la diferencia de que el efecto en éste se obtuvo desde la primera semana.

En conclusión, el DNIS es eficaz en el control de la HSA del anciano, con disminución selectiva y sostenida de la presión sistólica sin efectos adversos significativos.

Es necesario la realización de estudios que evalúen el efecto a largo plazo y el impacto de este tratamiento sobre la morbimortalidad cardiovascular en el anciano.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Dagnóvar Aristizábal, Médico Cardiólogo U.P.B., Director Dpto. Hemodinamia Clínica Ochsner New Orleans USA. Al Dr. Jorge I. Fernández, Médico Oftalmólogo U.P.B., Master Salud Pública y Jefe de Postgrado Facultad de Medicina U.P.B.

REFERENCIAS

1. Joint National Committee. The 1988 report of the Joint Committee Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1988; 148:1023-38.

2. Garland C, Barret-Connor E, Suárez L, Criqui MH. Isolated hypertension and mortality after age 60 years. *Am J Epidemiol* 1983; 118:365-376.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drugs treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 256:3255-64.
4. O'Rourke MF. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15:339-347.
5. Safar ME. Venous compliance in essential hypertension. En: Safar ME. Arterial and venous systems in essential hypertension. Dordrecht: Ed. Martinus Nijhoff; 1987: 55-66.
6. Salzberg S, Stroh JA, Frishman WH. Isolated systolic hypertension in the elderly, pathophysiology and treatment. *Med Clin North Am* 1988; 72:523-547.
7. Rutan GH, Kuller LH, Neator JA, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1988; 77:504-514.
8. Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group (HDFP). Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including moderate hypertension. *JAMA* 1979; 242(23): 2562-2571.
9. Kannel W, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk coronary heart disease. The framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27:335-346.
10. Kannel W, Castelli W, McNamara P. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-787.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity, and risk of stroke. The framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225-1229.
12. Sorensen KH, Hilden T. Increased total mortality and decreased functional capacity are associated with low systolic blood pressure among elderly women. *Scand J Prim Health Care* 1988; 6(2):105-110.
13. Newman AV, Sutton-Tyrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1):15-20.
14. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac functions. *Physiol rev* 1982; 62:570-625.
15. Pannier BE, Garabedian VG, Madonna O. Lisinopril versus atenolol: decrease systolic versus diastolic blood pressure with converting enzyme inhibition. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5(4):775-781.
16. Baker SL. A study of the use of captopril in the elderly hypertensive patients. *Age Ageing* 1988; 17(1):17-20.
17. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: Diltiazem in elderly persons with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45(6):682-691.
18. Silagy CA, McNeil JJ, Farish S, McGrath BP. A comparison of diltiazem and placebo in the management of the isolated systolic hypertension using ambulatory monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(5):657-654.
19. Hulley SB, Furber CD, Gurland B. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of Clorthalidone. *Am J Cardiol* 1985; 56:913-920.
20. Probstfield JL, Furberg CD. Systolic hypertension in the elderly: controlled or uncontrolled. *Cardiovasc Clin* 1990; 20(3):65-84.
21. O'Malley K, McCormack, O'Brien ET. Isolated systolic hypertension: data from European Working Party on high blood

- pressure in the elderly. *J Hypertens Suppl* 1988; 6(1): s105-108.
22. Vardan S, Dunsky MH, Hill NE. Sistemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephries and response to thiazide therapy. *Am J Cardiol* 1986; 58(10):1030-1034.
 23. van Oene JC. Oral dosig with ketanserin to control high blood pressure in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 Suppl 1: 111-114.
 24. Messerly FH, Ventura HO, Glade LV, Sundgaard-Rilse K, Dunn FG, Fröhlich ED. Essential Hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *The Lancet* 1983; 2:983-986.
 25. Rowe JW. Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol* 1987; 60(12):68G-71G.
 26. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Haiter JB. Differential changes of automatic of nervous system function with age in man. *Am J Cardiol* 1983; 75:245-250.
 27. O'Rourke MF. Effects of the arterial dilator agents on central, aortic systolic pressure and on left ventricular hydraulic load. *Am J Cardiol* 1989; 63:38 I-44I
 28. Pannier BM, Kando T, Safarian AA. Altered hemodynamic response to isosorbide dinitrate in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990 30(2):127-132.
 29. Vane J., Anggard E., Botting R. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N J Med* 1990; 323: 27-36.
 30. Osnes JB. Pharmacodynamics of organic nitrates. *Drugs* 1987; 33:49-50.
 31. Gifford RW. Myths about hypertension in the elderly. *Med Clin North Am* 1987; 71:1003-1011.
 32. Levenson J, Lee QH, Devynk MA, Gitel R, Simon A. The role antihypertensive drugs in counteracting adverse influence on large arteries. *Am Heart J.* 1987; 114(4):992-7.
 33. Abrams J. Interval therapy to avoid nitrate tolerance. *Am J Cardiol.* 1989; 64:931-934.
 34. Duchier J, Iannascoli F, Safar M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic sistemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987; 60:99- 102.