

Evaluación de la nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial del enfermo en hemodiálisis crónica

F. Marco, J. M. Mauri, A. Shahin, R. Cano, C. Mas, E. Ferrer, A. Olmos, L. Piera *

Resumen

Se presentan dos grupos de pacientes afectados de IRC en tratamiento con HD. El primer grupo, afecto de hipertensión arterial volumen-independiente, fue tratado únicamente con dosis orales de nifedipina; los resultados obtenidos sugieren que este fármaco no se comporta como un hipotensor suficiente en el tratamiento de fondo de la hipertensión arterial en pacientes en hemodiálisis. El segundo grupo, formado por pacientes con crisis hipertensivas al fin de la hemodiálisis, recibió nifedipina por vía sublingual, obteniendo resultados favorables en el tratamiento de estas crisis.

Evaluation of nifedipine in the treatment of arterial hypertension of patient in chronic hemodialysis

We present two groups of patients affected by chronic renal failure while being treated with HD. The first group, affected by volume-independent arterial hypertension, were treated only with oral doses of nifedipine; the results obtained suggested that this drug does not act as a good enough hypertensive agent in the in-depth treatment of arterial hypertension in patients undergoing hemodialysis. The second group, formed by patients who had hypertensive crisis at end of hemodialysis, were given nifedipine sublingually; the results obtained were favourable in the treatment of these crisis.

Introducción

Durante la última década, una nueva clase de fármacos, los antagonistas del calcio, han sido utilizados para el tratamiento de la insuficiencia coronaria. Su acción farmacológica se basa en la inhibición de la entrada de calcio en la célula cardíaca y muscular lisa de los vasos sanguíneos, impidiendo el aumento de calcio iónico libre intracelular, causando una relajación de la fibra muscular (1, 2).

La nifedipina, metil 1,4, dihidro-2,6 dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5 piridindicarboxilato, descubierta por Bossert y Vater en 1971 (3), es un potente antagonista del calcio, administrable por vía oral o sublingual, cuyos efectos hemodi-

námicos se traducen en una disminución de las resistencias vasculares coronarias y periféricas, aumento del flujo coronario y disminución de la presión arterial media (4, 5, 6).

Su acción hipotensora fue inicialmente referida por Guazzi y cols. en 1977 (7) y confirmada por otros autores (4, 8, 9).

La ausencia de datos bibliográficos referidos al uso de los antagonistas del calcio como hipotensores en los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódicas, nos ha inducido a la realización de una prueba farmacológica cuyos objetivos consisten en precisar la capacidad hipotensora de la nifedipina, así como los potenciales efectos colaterales en este grupo seleccionado de enfermos.

Material y método

Se establecen dos protocolos de trabajo, cuyos objetivos son, en el primero, el tratamiento de la hipertensión arterial y, en el segundo, el tratamiento de las crisis hipertensivas al fin de la hemodiálisis. Resulta común en ambos, la valoración de la capacidad de la nifedipina como hipotensor único, el estudio de la dosis eficaz y la evaluación de los efectos colaterales (tabla I). La selección de los pacientes, los contro-

TABLA I

Estudio del efecto farmacológico de la nifedipina en la IRC en hemodiálisis periódica

Objetivos:

PROTOCOLO 1

Tratamiento de la HTA en HD
Capacidad como hipotensor único
Dosis hipotensora
Efectos colaterales

PROTOCOLO 2

Tratamiento crisis HTA fin HD
Resto valoraciones, igual a Protocolo 1

* Centro de Diálisis Nephros. Barcelona.

les clínicos a efectuar y la fijación de la dosis, para ambos protocolos, se describen en las tablas II, III y IV.

TABLA II

Estudio del efecto farmacológico de la nifedipina en la IRC en hemodiálisis periódica

Pacientes:

- Todo paciente afecto de HTA sin carácter volumen-dependiente (Diastólica ≥ 100 mmHg)
- Todo paciente con crisis HTA al fin de la HD

Controles clínicos:

- Previos a la administración del fármaco el día de la HD de TA clino-orto-efuerzo
- Pulsos central y periférico
- ECG predosis y tras 60 minutos

TABLA III

Estudio del efecto farmacológico de la nifedipina en la IRC en hemodiálisis periódica

Protocolo 1

- Administración de 10 mg oral prediálisis y evaluar respuesta
- Sea ésta cual fuere, se dejarán 10 mg/12 horas
- **Evaluar respuesta** prediálisis
- Si transcurrida 1 semana persiste la HTA, administración de 10 mg/8 horas.
- Idem 10 mg/6 horas
- Idem 20 mg/12 horas
- Idem 20 mg/8 horas
- Idem 20 mg/6 horas
- **Duración** 8 semanas

TABLA IV

Estudio del efecto farmacológico de la nifedipina en la IRC en hemodiálisis periódica

Protocolo 2

- Administración de 10 mg vía **perlingual** y evaluar **respuesta** cada 5 minutos, hasta completar 15 minutos
- En caso de falta de respuesta, se repite esta sistemática hasta alcanzar una dosis total de 30 mg

El primer protocolo (grupo 1), incluye 5 pacientes (4 varones y 1 hembra) de edades comprendidas entre 33 y 52 años ($x : 41,6 \pm 6,9$), con diagnósticos variables de su insuficiencia renal crónica, peso seco medio de $64,8 \pm 8$, con incremento medio de peso interdialisis de $2 \pm 0,7$ kg., cuya presión arterial sistólica y diastólica al inicio del tratamiento se considera viene dada por la media de las tensiones sistólicas y diastólicas registrados al inicio de la hemodiálisis durante las 2 semanas previas al estudio y cuyos valores fueron de $178,2 \pm 20$ mmHg y $113,2 \pm 6$ mmHg, respectivamente (tabla V).

El protocolo segundo (grupo 2) se halla compuesto por 8 pacientes (6 varones y 2 hembras), de edades comprendidas entre 23 y 59 años ($x : 41 \pm 13,3$), con etiología variable de su insuficiencia renal crónica, con peso seco medio de $67,7 \pm 8,6$ kg e incremento medio de peso interdialisis de $1,8 \pm 1$ kg, cuya media de las presiones sistólica y diastólica durante las crisis hipertensivas fue de $190,5 \pm 22$ mmHg y $116,2 \pm 10$ mmHg, respectivamente (tabla VI).

TABLA V

GRUPO 1

Caso	Sexo	Edad	Diag.	Peso	Inc. P.	Sist.	Días
ABD	♂	33	GNC	57	1,5	163	107
FBP	♂	52	POL	59	1,0	216	123
PCM	♂	47	NAE	68	2,5	182	105
JRF	♂	39	POL	78	2,0	158	115
APP	♀	37	GNC	58	3,0	172	116
		$\bar{X} = 41,6 \pm 6,9$		$\bar{X} = 64 \pm 8$	$\bar{X} = 2,0 \pm 0,7$	$\bar{X} = 178,2 \pm 20$	$113,2 \pm 6$

\bar{X} = TA sist. y días preHD (Control 2 semanas previo estudio)

TABLA VI

GRUPO 2

Caso	Sexo	Edad	Diag.	Peso	Inc. P.	Sist.	Días
JMF	♂	59	NAE	76	1,0	180	100
PNC	♂	27	GNC	75	3,0	160	120
FMO	♂	52	PNC	70	1,0	167	130
TNV	♀	23	GNC	66	4,0	220	130
DSA	♀	58	IRC	81	1,5	210	115
JMS	♂	45	PNC	56	1,5	200	100
JLR	♂	31	GNC	60	2,0	172	116
MPL	♂	33	GNC	58	1,0	215	119
		$\bar{X} = 41,0 \pm 13,3$		$\bar{X} = 67,7 \pm 8,6$	$1,8 \pm 1$	$\bar{X} = 190,5 \pm 22$	$116,2 \pm 20$

\bar{X} = sist. y días de las crisis HTA previas al tratamiento.

Resultados

Grupo 1: La nefedipina redujo las cifras tensionales sistólica y diastólica en 3 casos a las 8 semanas de la aplicación del tratamiento; en 1 caso, se suspendió el protocolo a las 3 semanas por elevación progresiva de la tensión sis-

tólica, y en otro caso se observó falta de respuesta (figs. 1 y 2).

Los resultados globales manifestaron, para este grupo, un descenso del 2,75 % en la sistólica y un 6,18 % en la diastólica. Todos los pacientes llegaron a dosis de 80 mg/día, excepto 1 paciente que se controló con 60 mg/día (tabla VII).

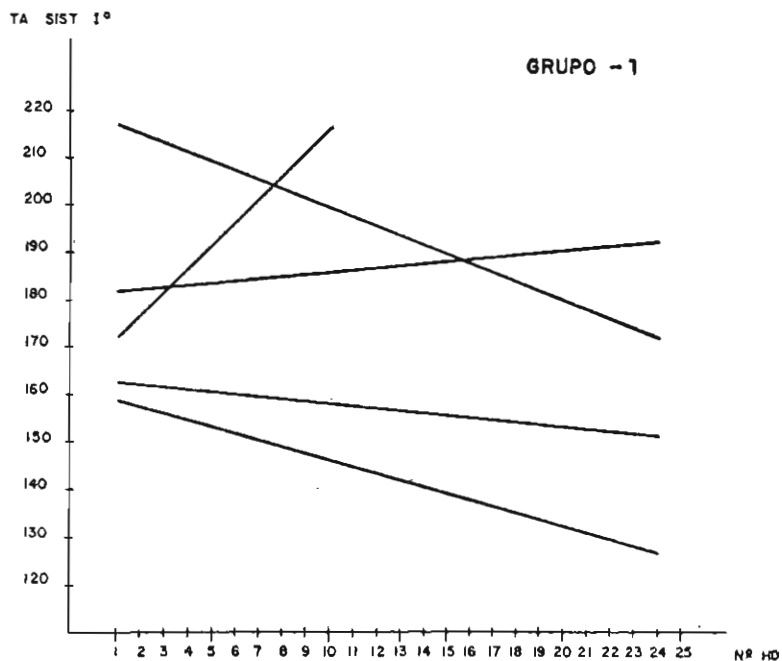


Fig. 1.

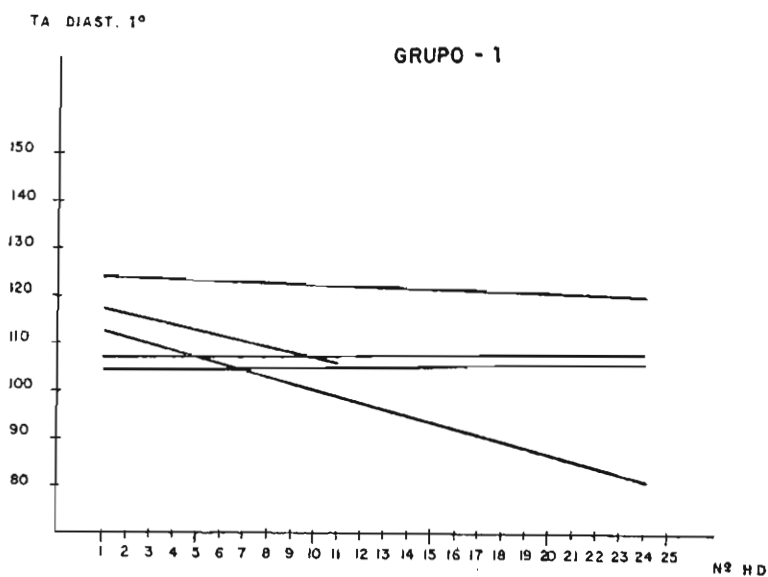


Fig. 2.

TABLA VII
Resultados grupo 1

Caso	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		Dosis mg
	Sist.	Días	Sist.	Días	
1	163	107	151	117	80
2	216	123	183	120	80
3	182	105	189	106	80
4	158	115	126	82	60
5	172	116	217	116	80
	178,2 ± 20	113,2 ± 6,5	173 ± 31	106,2 ± 13,3	
	SISTÓLICA		DIASTÓLICA		
	Δ — 2,75 %		Δ — 6,18 %		

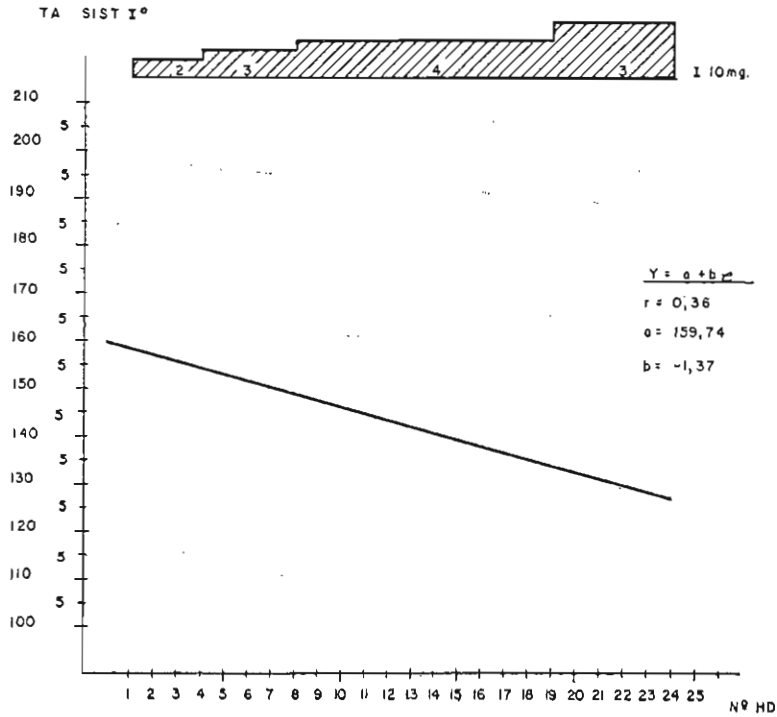


Fig. 3.

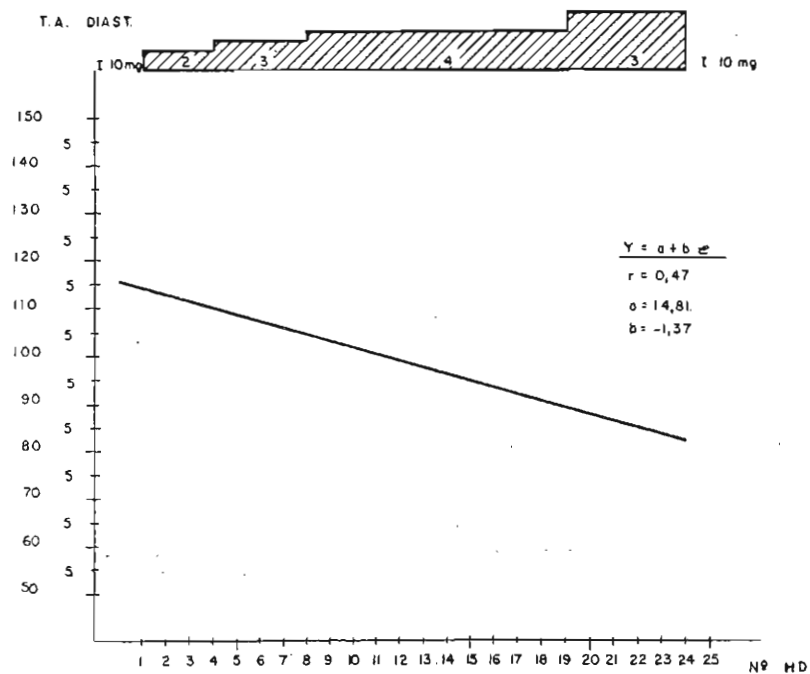


Fig. 4.

TABLA VIII
Resultados grupo 2

Caso	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		Dosis mg
	Sist.	Días	Sist.	Días	
1	180	100	141	96	10
2	160	120	143	105	10
3	167	130	138	97	10
4	220	130	160	90	10
5	210	115	128	77	10
6	200	100	157	75	10
7	172	116	147	88	10
8	215	119	182	106	10
	190,5 ± 22	116,2 ± 10	149,5 ± 15	91,7 ± 10	
	SISTÓLICA		DIASTÓLICA		
	Δ — 21,52 %		Δ — 21,08 %		

En las figuras 3 y 4 mostramos una de las cinco gráficas de correlación entre las cifras tensionales sistólicas y diastólicas y el número de hemodiálisis.

Los efectos colaterales objetivados en este grupo se manifestaron en 2 pacientes que presentaron cefalea y rubefacción facial al inicio del tratamiento y que cedieron en semanas posteriores. La frecuencia cardíaca presentó una modesta elevación de $9,5 \pm 1,8$ latidos/min.

Grupo 2: Las presiones sistólica y diastólica presentaron una sensible disminución en todos los casos estudiados a los 15 minutos de la administración de 10 mg de nifedipina por vía sublingual (figs. 5 y 6).

Globalmente, apreciamos un descenso del 21,52 % en las cifras tensionales sistólicas y del 21,08 % en las diastólicas (tabla VIII).

En 3 pacientes de este grupo se detectó, tras la administración del fármaco, la aparición de cefaleas, ortostatismo y en un caso palpitaciones, sin detectarse alteraciones valorables en el ECG.

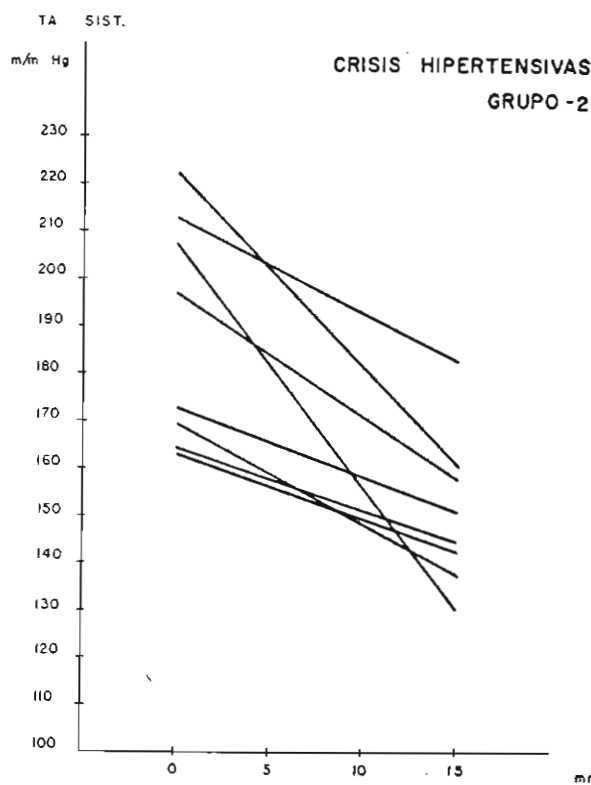


Fig. 5.

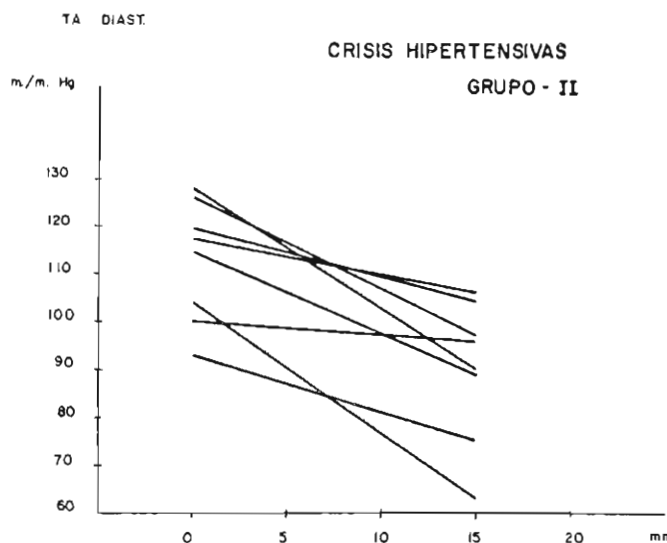


Fig. 6.

Discusión

Imai y cols. señalan la capacidad hipotensora de la nifedipina a dosis de 20 mg/día por vía oral, en el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial (10). Otros autores reseñan dosis efectivas entre 10 y 60 mg/día, señalando el efecto hipotensor máximo transcurridos aproximadamente 30 min. después de la administración y mantenido durante 3-7 horas (7, 11).

Nuestro estudio ha sido realizado con dosis que han oscilado entre 20-80 mg/día y a diferencia de otros autores (12, 13, 14), y con el objetivo de reconocer más fielmente las cualidades hipotensoras de la nifedipina, hemos rechazado expresamente el empleo de asociaciones farmacológicas. Globalmente, no hemos obtenido respuestas valorables en situación estable pre-diálisis, debiendo señalar la existencia de efecto hipotensor entre los 15 y 30 minutos de administrada la droga, pero registrándose en 3 casos —al cabo de 60-90 minutos de iniciada la hemodiálisis— una progresiva recuperación de las cifras tensionales, hasta alcanzar al fin de la hemodiálisis los valores previos. Esta brevedad del efecto hipotensor, teóricamente potenciada por la depleción de volumen inducida por la ultrafiltración, resulta contraria a lo informado sobre pacientes hipertensos esenciales y sugeriría que la presencia de factores peculiares al insuficiente renal crónico en hemodiálisis, quizá la propia dializancia del fármaco, podría ser responsable de tal situación.

Al igual que Beers y cols (9), obtenemos resultados favorables en el tratamiento de las crisis hipertensivas, con dosis de 10 mg por vía perlingual, con una eficacia comparable a la de otros fármacos como el diazóxido y el nitroprusiato, aunque obviando sus riesgos de manipulación y toxicidad.

Nuestros resultados, si bien insuficientes en su casuística, nos sugieren que la nifedipina, a las dosis utilizadas, no se comporta como un hipotensor suficiente en el tratamiento de fondo de la hipertensión arterial en enfermos en hemodiálisis, mostrándose sin embargo como un fármaco eficaz en las crisis hipertensivas al fin de la hemodiálisis.

De acuerdo con Ladervalle y cols. (15), la incidencia de efectos colaterales es mínima, todos ellos derivados del efecto vasodilatador del fármaco, no exigiendo, salvo en un caso, la supresión del tratamiento, sin necesidad de otras medidas.

Bibliografía

1. Fleckenstein, A.: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction

- tion of heart muscle and their role in the prevention of production of myocardial lesions. In: Harris, P., Opie, L. H., eds. *Calcium and the heart*. London, New York: Academic Press, 135-8, 1971.
2. Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17: 149-166, 1977.
3. Vater, W.; Kroneberg, G.; Hoffmeister, F.; Kaller, H.; Meng, K.; Oberdorf, A.; Puls, W.; Schlossman, K.; Stoepel, K.: Zur Pharmakologie von 4-(2-Nitrophenil)-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimedimethylester (Nifedipine, Bay a 1940). *Arzneim-Forsch.*, 22:1, 1972.
4. Aoki, K.; Kondo, S.; Mochizuki, A. et al.: Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} -antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart. J.*, 96:218-226, 1978.
5. D'Oliveira, J.; Calderón, N. R.; Garcilazo, E. et al.: Hemodynamic changes after a single dose of nifedipine. In: Jantene, A. D., Lichtlen, P. (eds.), *New Therapy of Ischemic Heart Disease, Proceedings of the Third International Adalat (R) Symposium*. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 50-54, 1976.
6. Ebner, F.; Dünschede, H. B.: Hemodynamics, therapeutic mechanism of action and clinical findings of Adalat (R) use based on world-wide clinical trials. In: Jantene, A. D., Lichtlen, P. (eds.): *New Therapy of Ischemic Heart Disease, Proceedings of the Third International Adalat (R) Symposium*. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 283-300, 1975.
7. Guazzi, M. D.; Olivari, M. T.; Polese, A. et al.: Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22:528-532, 1977.
8. Kuwajima, I.; Veda, K.; Kamata, C. et al.: A study on the effects of nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. *Jap. Heart. J.*, 19: 455-467, 1978.
9. Beer, N.; Gallegos, I.; Cohen, A. et al.: Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. *Chest*, 79:571, 1981.
10. Imai, Y.; Abe, K.; Irokawa, N.; Yasujima, M.; Saito, K.; Sakurai, Y.; Chiba, S.; Ito, T.; Sato, M.; Haruyama, T.; Miura, Y.: Management for Severe Hypertension with nifedipine in Combination with Clonidine or Propranolol. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 30 (I) Nr 4, p. 674-678, 1980.
11. Murakami, M.; Murakami, E.; Takeckoshi, N. et al.: Antihypertensive effect of nifedipine (Bay 1040) a new coronary dilator. *Jap. Heart J.*, 13: 128, 1972.
12. Corea, L.; Alunni, G.; Bentivoglio, M.; Boschetti, E.; Cosmi, F.; Giaino, M. D.; Miele, N.; Motolese, M.: Acute and long-term effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma catecholamines in controls and hypertensive patients before and after metoprolol. *Acta Therapeutica*, 6, p. 177-189, 1980.
13. Harris, L.; Dargie, H. J.; Lynch, P. G.; Bulpitt, C. J.; Krikler, D. M.: Blood pressure and heart rate in patients with ischaemic heart disease receiving nifedipine and propranolol. *Br. Med. J.*, vol. 284; 1148-1151, 1982.
14. Guazzi, M. D.; Fiorentini, C.; Olivari, M. T. et al.: Short-and long-term efficacy of a calcium-antagonist agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation*, 61:913-919, 1980.
15. Lederballe Pedersen, O.; Mikkelsen, E.: Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 375-381, 1978.