

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA. FACULTAD 4, E INSTITUTO DE
CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR, CUBA

Acción hipotensora del verapamil oral y de su asociación con oxprenolol

Por:

Dra. MIRIAM CIRES PUJOLS*, Dr. ALBERTO GONZALEZ-GOMEZ**,
Dr. ADOLFO RODRIGUEZ DE LA VEGA***, MARIA A. CRUZ BARRIOS**** y Dr. DAVID
GARCIA-BAR RETO

Cires Pujols. M. y otros *Acción hipotensora del verapamil oral y de su asociación con oxprenolol*. Rev Cub Med 21: 2, 1981.

Se estudió el efecto antihipertensivo del verapamil y de su asociación con oxprenolol¹ en pacientes hipertensos esenciales moderados. La administración de verapamil con una dosis diaria de 320 mg produjo una reducción de la presión arterial de $172,7/120,0 \pm 23,7/9,8$ a $150,0/99,3 \pm 15,6/5,3$ mm Hg ($p < 0,01$). La asociación medicamentosa redujo la presión arterial del valor control a $145,6/95,3 \pm 16,8/6,9$ mm Hg ($p < 0,01$). La frecuencia cardíaca fue disminuida por ambos tratamientos, aunque más significativamente por la asociación medicamentosa. El intervalo PR fue prolongado de forma significativa por los dos tratamientos ($p < 0,01$). La asociación de oxprenolol acortó el intervalo QTc, que fue prolongado por la monoterapia con verapamil. Se concluye que la monoterapia con verapamil puede ser efectiva en el tratamiento de la hipertensión esencial moderada y que su efecto se potencia por la adición de un betabloqueador.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular.^{1,2} El tratamiento antihipertensivo con medicamentos, está basado en la administración de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores o ambos.³⁻⁵ Cuando no se logra un control de la hipertensión con el régimen terapéutico anterior, se asocia un vasodilatador, que en nuestro medio sólo contamos con la hidralazina.

El verapamil (Verpamil, ORION) es un antagonista del calcio (bloqueador de calcio), con propiedades antiarrítmicas⁷ y antianginosas^{8,9} demostradas.

*Especialista de I grado en farmacología. Instructor graduado del ISCMH, Facultad 3.

**Especialista de I grado en farmacología. Candidato a doctor en Ciencias Médicas. Profesor principal de farmacología del ISCMH, Facultad 4.

***Especialista de I grado en cardiología. Instructor graduado del ISCMH. Facultad No. 4.

**** Alumna ayudante de farmacología, Facultad 4.

***** Cardiólogo; Candidato a doctor en Ciencias Médicas, profesor auxiliar adjunto de Farmacología del ISCMH, Facultad 2, Jefe de Laboratorio de Farmacología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba.

Los objetivos de este estudio consistieron en la investigación del probable antihipertensivo de la monoterapia con este anticálcico, así como su asociación con un betabloqueador inespecífico. También se investigaron sus efectos sobre el electrocardiograma.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 14 pacientes hipertensos esenciales moderados, los cuales fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la OMS¹¹ y de edades comprendidas entre 42 y 62 años (edad promedio $52 \pm 5,4$ años, 6 del sexo femenino). Dichos pacientes fueron orientados a suspender todo tipo de tratamiento antihipertensivo por lo menos tres semanas antes de iniciar el estudio. Durante este período se les administró una tableta de placebo de verapamil cada ocho horas. A todos los pacientes se les explicó el objetivo del estudio, y se obtuvo su consentimiento verbal.

La investigación estuvo formada por tres etapas o fases, de tres semanas de duración cada una. En la primera fase, se les administró una tableta de placebo cada seis horas diariamente. En la fase segunda, se administró verapamil con una dosis de 80 mg cada seis horas por vía oral y en la tercera fase, se asoció al tratamiento anterior 80 mg de oxprenolol diariamente por la misma vía de administración.

Al final de cada fase, se registró la presión arterial por triplicado y una derivación electrocardiográfica (D II), mediante un polígrafo Minor III Siemens Elema. El estudio fue realizado en posición decúbito supino y después de un período de relajación de 20 minutos. Se calculó la presión arterial media (PAM) mediante la adición de V_3 de la prueba del pulso, a la presión diastólica.¹¹ Se midieron del electrocardiograma los intervalos RR, PR, QRS y QT, este último corregido para la frecuencia cardíaca y sexo.¹²

El estudio estadístico fue realizado mediante el cálculo de la media y la desviación estándar, de cada una de las variables consideradas. Se empleó para la comparación de medias, el test "t" de Student para series dependientes.

RESULTADOS

En el cuadro I se pueden observar los resultados obtenidos sobre la presión arterial, después de cada fase de tratamiento. La presión arterial (PA) fue reducida de $172,7/120,0 \pm 23,7/9,8$ a $150,0/99,3 \pm 15,6/5,3$ y $145,3/95,3 \pm 16,8/6,9$ mm Hg, después de la monoterapia con verapamil y la asociación con oxprenolol respectivamente ($p < 0,001$). Se halló una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre la monoterapia y la asociación medicamentosa respecto a la presión diastólica (PD), mas no con la presión sistólica (PS). La presión arterial media (PAM) varió de forma semejante a la PS.

Los efectos de los diferentes tratamientos instituidos, sobre el electrocardiograma se muestran en el cuadro II. La monoterapia con el anticálcico no prolongó significativamente el

CUADRO I

EFFECTOS DE LA MONOTERAPIA CON VERAPAMIL Y DE SU ASOCIACION CON OXPRENLOL EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES MODERADOS*

Placebo (1)	Verapamil (2)	Verapamil + Oxprenolol (3)	Significación estadística 1 VS 2	Significación estadística 1 VS 3	2 VS 3
PS 172,77 ±23,7	150,0 ±15,6	145,35 ±16,8	p < 0,01	p < 0,01	NS
PD 120,0 ± 9,8	99,3 ± 5,3	95,3 ± 6,9	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05
PAM 133,6 ±14,7	115,8 ± 8,9	112,4 ± 8,5	p < 0,001	p < 0,001	NS

PS: Presión sistólica; PD: presión diastólica; PAM: presión arterial media, expresadas en mm Hg.

* Media ± desviación estándar de la media.

CUADRO II

EFFECTOS DE LA MONOTERAPIA CON VERAPAMIL Y DE SU ASOCIACION CON OXPRENLOL EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES MODERADOS*

	Placebo (1)	Verapamil (2)	Verapamil + Oxprenolol (3)	Significación estadística 1 VS 2	Significación estadística 1 VS 3	2 VS 3
RR	869,6 ±209,7	905,5 ±160,01	984,9 ±156,0	NS	P < 0,01	P < 0,01
PR	157,9 ± 22,9	178,5 ± 25,8	176,9 ± 24,3	p < 0,01	P < 0,01	NS
QRS	78,5 ± 14,1	80,1 ± 13,6	79,4 ± 13,1	NS	NS	NS
QTc	409,0 ± 36,3	420,7 ± 25,5	411,0 ± 22,7	P < 0,05	NS	P < 0,01

RR, PR, QRS y QTc expresados en milisegundos.

Media ± desviación estándar de la media.

intervalo RR (reducción de la FC), sin embargo, la asociación medicamentosa prolongó significativamente el RR ($p < 0,01$). El intervalo PR fue prolongado de forma semejante por ambos tratamientos ($p < 0,01$), no hallándose diferencia significativa entre los regímenes terapéuticos. Mientras la monoterapia con verapamil prolongó en forma significativa el intervalo QTc ($p < 0,05$), la adición de oxprenolol produjo acortamiento del mismo. Se halló diferencia significativa entre ambos tratamientos, respecto a este intervalo electrocardiográfico.

Entre los efectos indeseables informados por los pacientes podemos citar: palpitaciones moderadas a la hora de ingerir el verapamil (3 pacientes), cefaleas al inicio de la administración del anticálcico (4 pacientes); disminución de la libido y retardo en la eyaculación en dos pacientes, manifestaciones que desaparecieron al suspender el betabloqueador.

DISCUSION

Las drogas con propiedades anticálcicas debido a su acción vasodilatadora coronaria y periférica,^{12,13} han demostrado una gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia co-onaria y en algunas formas de hipertensión arterial.^{6,7,9,12} Respecto a esto último, no se han realizado estudios controlados y a largo plazo, con la administración prolongada de estos medicamentos. La nifedipina, el diltiacén y el verapamil, son los bloqueadores de calcio que han demostrado mayor potencia vasodilatadora.

Existen estudios antihipertensivos realizados mediante la administración de nifedipina y diltiacén.^{13,14}

En nuestro estudio, la monoterapia con verapamil produjo una reducción significativa de la PS y la PD, así como de la PAM, después de tres semanas de tratamiento. Esto puede ser explicado por dos causas fundamentales: 1) vasodilatación causada por el bloqueo de la entrada de calcio iónico al interior de la célula, los cuales son necesarios para el proceso de excitación-contracción del músculo liso vascular,¹⁵ y 2) una acción cronotrópica negativa, aunque no se halló significación estadística en cuanto a este efecto.

La asociación oxprenolol, un antagonista de los receptores betadrenérgicos cardíacos (β_1) y vasculares (β_2), potenció la acción antihipertensiva del verapamil. Esta asociación medicamentosa, produjo una reducción más marcada de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, respecto al control, lo cual puede ser causado a una reducción del gasto cardíaco secundaria a la acción bradicardizante de ambos medicamentos.¹⁹ Aunque no pudo ser demostrado, el verapamil también produce venodilatación, lo que reduciría el retorno venoso y por lo tanto la precarga, otro de los factores determinantes del gasto cardíaco.¹¹ Es conocido que entre los mecanismos que se invocan para explicar la acción antihipertensiva de algunas drogas, uno de ellos es la reducción del gasto cardíaco.⁵⁷ Esta asociación medicamentosa combina la vasodilatación producida por el verapamil y las acciones inotrópicas y cronotrópicas negativas del bloqueo betadrenérgico.¹⁸

En cuanto a los efectos electrocardiográficos, el verapamil y la asociación empleada prolongaron el intervalo PR, pero el incremento producido por la asociación no fue significativo, comparado con la monoterapia. Esta acción es debida a los efectos de ambos medicamentos sobre la conducción aurículo-ventricular.^{18,10} Las acciones sobre el QTc se explican por los efectos de los anticálcicos sobre la fase 2 del potencial de acción y el período refractario, en fibras de Purkinje,²⁰ lo cual es causado por una reducción de la conductancia al calcio.^{19,21} Este intervalo electro- cardiográfico retorna a los valores controles después de la adición de oxprenolol. Es conocido que los betabloqueadores, principalmente aquellos que tienen actividad estabilizante de membrana como el propranolol y el oxprenolol, acortan el período refractario efectivo y por lo tanto el QTc.^{18,19,22}

Los efectos indeseables informados por los pacientes y que llevó a la suspensión del tratamiento fueron la pérdida de la libido y el retardo en la eyaculación, lo cual ha sido informado en pacientes con tratamiento con drogas antiadrenérgicas.^{21*}

Se concluye que: 1) la monoterapia con verapamil fue útil para regular la presión arterial, en este grupo de pacientes estudiados; 2) la asociación con oxprenolol potenció la acción antihipertensiva del verapamil; 3) la bradicardia fue marcada por la asociación medicamentosa y 4) en general, los tratamientos fueron bien tolerados por los pacientes.

SUMMARY

Cires Pujols, M. et al. *Hypotensive action of oral verapamil and its association with oxprenolol.* Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Antihypertensive effect of verapamil and that of its association with oxprenolol in moderate essential hypertensive patients was studied. Administration of verapamil in 320 mg daily dose caused arterial pressure reduction from 172,7/120,0 ± 23,7/9,8 to 150,0/ 99,3 ± 15,6/5,3 Hg mm (p<0,01). Drugs association reduced arterial pressure control value to 145,6/95,3 ± 16,8/6,9 Hg mm (p < 0,001). Heart rate was decreased by both treatments, although it was more significantly by drugs association. PR interval was elongated in a significant way by both treatments (p < 0,01). Association with oxprenolol reduced QTc interval, that was elongated by verapamil monotherapy. It is concluded that verapamil monotherapy may be effective for the treatment of moderate essential hypertension and its effect potentiated by addition of a beta-blockader.

RÉSUMÉ

Cires Pujols, M. et al. *Effet hypotenseur du vérapamil oral et de son association avec oxprénolol.* Rev Cub Med 21: 2, 1982.

L'étude a porté sur l'effet hypotenseur du vérapamil et de son association avec oxprénolol, chez des patients hypertendus essentiels modérés. L'administration du vérapamil à une dose de 320 mg par jour a produit une chute de la pression artérielle de 172,7/120,0 ± 23,7/9,8 à 150,0/99,3 ± 15,6/5,3 mm Hg (p < 0,01). L'association médicamenteuse a réduit la pression artérielle de la valeur contrôle à 145,6/95,3 ± 16,8/6,9 mm Hg Cp < 0,01). La fréquence cardiaque a diminué avec les deux traitements, mais la réduction a été plus significative avec l'association médicamenteuse. L' intervalle PR a été significativement prolongé par les deux traitements (p < 0,01). L'association d'oxprénolol a diminué l'inter-

valle OTc, lequel a été prolongé par la monothérapie avec vérapamil. Les auteurs concluent que la monothérapie avec vérapamil peut être efficace dans le traitement de l'hyper-tension essentielle modérée et que son effet est potentialisé par l'addition d'un beta bloquant.

PE3KME

Capee Hyxojiec, M. h .np. rHnoTeH3HBHoe aeftcTBHe BepanaMH- jia h ero accoEuaaixEH c 8KcneHOJiOJieM. Rev c₀b M[®]d 211 2, 11982.

M3yiaeTaH aHTHranoTeH3HBHoe EeicTBHe BepanaMmia h ero accomia hhh c 3KcneffoJiOJieM Ha naiReHTOB co cpe eS accejmHajiBHofl ra nepTeH3Heñ. AjuvmHHCTpamiH BenapaMiuia c JuieBHofl so3ofi b 320 mt BH3BaJio GHHJteHze apTeraaJiBHoro jaBJieHHH c 172,7/120 + 23,7/9,8 io 150,0/99,3 + 15,6/5,3 mm Hg (p<0,01). MefiHKaMeHT03HaH ac coHHaHUH CHH32Jia apTepaajiBHoe xaRñemie co 3HaHeKafi kohtpojii> - hhx ao 145,6/95,3 + 16,8/6,9 mm Hg (p<0,01). Cep eHHaa Hac- TOTa ónna CHMeHa oóeHMH Jie eHZHMz, xoth b óo ee 3Ha^HTeJbHoñ CTeneHB c noMomtK) MeBHKaMeHT03HOñ accoHHaipui. HHTepBan IIP ómi npojiojncHTejiHHM b 3HaHHTejn>Hoft \$opMe b pe3yjn>TaTe oóeme ae^e HHñ (p<0,01). Accomiamui 8KcneHOJiOJiW coKpaTHJia HHTepBaJi qtc KOTOpM (Sua npojieH MOHOTepaimelt c BepanaMHJieM. JlejoaeTca 3aK- jiiHQHHe, hto MOHOTepamiH c BepanaMHJieM MoxeT <5htb aKTBBHa b ^eneHHH cpejmeñ accenmianiHoa rHnepTeH3HH h, hto ero fleflcT - Bae ycHmBaeTOH npa EOÓORneHHH óeTad^oKHpoBumKa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alderman, M.H. Mild hypertension: New light on oíd clinlcal controversy. Amer J Cardiol '69: 653, 1980.
2. Macías Castro, I. Modelo experimental de un programa de salud nacional para la atención integral del paciente con hipertensión arterial. Rev Cub Med 14: 7, 1975.
3. Finnerty, F. Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A two-year comparison efficacy and safety. Angiology 28: 18, 1977.
4. Freís, E.D. Salt in hypertension and the effects of diuretics. Ann Rev Pharmacol Toxrcol 19: 13, 1979. .
5. González-Gómez, A. y otros. Comparison of the effects of atenolol and propranolol in labile hypertension. Cor Vasa 21: 202, 1979.
6. Fleckenstein, A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pace- makers, and vascular smooth muscle. Am Rev Pharmacol Toxicol 17: 149, 1977.
7. Sinffh, B.N. et al. Verapamil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 15: 189, 1978.
8. Fleckenstein, A. On the basic pharmacological mechanism of nifedpine and its re- lation to the therapeutic efficacy. in: 3rd. International Adalat Symposium. Pp. 1-13, Ed. A, Jatene and P.R. Lichtlen. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
9. Singh B.N. Verapamil: Mechanisms of pharmacologic actions and therapeutic appli- cations. In: Trace metáis in Health and Disease. Pp. 235-350, Ed. N. Kharasch. Raven Press, New York, 1979.

10. World Health Organization. Arterial hypertension and ischaemic heart disease: preventive aspects. Report of expert committee WHO. Tech Rep Serv 231, 1970.
11. *Césarman, E.* Parámetros cardiológicos. 1ra. ed. P. 45, Editorial Pax-Médico, 1968.
12. *Bazett, H.C.* An analysis of time relations of electrocardiogram. Heart 7: 353, 1920.
13. *Bing, R.J. y otros.* Mechanisms of antianginal drugs. In: Ischemic myocardium and antianginal drugs. Pp. 89-102, Ed. M.M. Winbury and Y. Abiko. Raven Press, New York, 1979.
14. *Aoki, K y otros.* Ca-Antagonist therapy for hypertension in combination with beta- blockade: A new concept of essential hypertension. In: Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases. Pp. 377-386, Ed. Y. Yamori et al., Raven Press, New York, 1979.
15. *Rahwan, R.G. y otros.* The role of calcium antagonist in the therapeutic action of drugs. Can J Physiol Pharmacol 57: 443, 1979.
16. *Lewis, B.S. et al.* Immediate haemodynamic effects of verapamil in man. Cardiology 60: 366, 1975.
17. *Ilebekk, A.; F. Kill.* Role of preload ionotropy in stroke volume regulation at constant heart rate. Scand J Clin Lab Invest 39: 71, 1979.
18. *Johansson, B.W.* Clinical aspects of Ca-blocking agents. Acta Pharmacol Toxicol 43: 45, 1978.
19. *Danilo, P., Jr. y otros.* Effects of verapamil on electrophysiologic properties of blood superfused cardiac Purkinje fibers. J Pharmacol Exp Ther 213: 222, 1980.
20. *Mangiardi, I.M. y otros.* Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil. Correlations with plasma drug concentrations. Circulation 57: 366, 1978.
21. *Naylor, W.; D. Krikler.* Verapamil and the myocardium. Postgraduate Med J 50: 441, 1974.
22. *Rowland, E. et al.* Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. Intracardiac electrophysiological study. Brit Heart J 42: 124, 1979.
23. *Scriabine, A.* Beta-Adrenoreceptor blocking drugs in hypertension. Ann Rev Pharmacol Toxicol 19: 269, 1979.

Recibido: agosto 5, 1981.

Aprobado: agosto 7, 1981

Dra. *Miriam Cires Pujols*

Facultad No. 4 del Instituto de Ciencias Médicas de La Habana Línea e I (4to. piso), Vedado Ciudad de La Habana.