

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

Efectos del verapamil endovenoso sobre la presión arterial y el electrocardiograma en pacientes hipertensos esenciales

Por:

Dr. ALBERTO GONZALEZ-GOMEZ*, Dra. MIRIAM CIRES PUJOLS", Dr. JOSE DIAZ NOVAS***, CARLOS
A. GONZALEZ DELGADO**** y Dr. DAVID GARCIA-BARRETO*****

González-Gómez, A. y otros. *Efectos del verapamil endovenoso sobre la presión arterial y el
electrocardiograma en pacientes hipertensos esenciales*. Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Se investigan los efectos de una dosis endovenosa de verapamil sobre la presión arterial y el electrocardiograma en un grupo de pacientes hipertensos esenciales moderados. El anticálcico produjo un efecto hipotensor de 20 a 30 minutos* de duración aproximadamente. El intervalo PR se prolongó sucesivamente hasta los 20 minutos; la máxima prolongación ocurrió a los 10 minutos ($p < 0,05$). El Qte se redujo solamente al cabo de los cinco minutos de administrado el medicamento ($p < 0,05$). El intervalo RR se redujo igualmente que el QTc al cabo de los cinco minutos, pero se prolongó sucesivamente hasta el final del ensayo clínico ($p < 0,05$). Se comprobó el efecto hipotensor del verapamil, sugiriéndose su probable utilidad en el tratamiento de crisis hipertensivas moderadas.

INTRODUCCION

Las drogas anticálcicas, también conocidas como "bloqueadores de calcio", constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos que como acción farmacológica común, interfieren con la entrada de los iones de calcio, al interior de la célula.^{1/2} Entre estos medicamentos podemos citar los siguientes: nifedipina, diltiacén y verapamil,³ considerados los más potentes. Los anticálcicos han sido utilizados en el tratamiento de la insuficiencia coronaria y en algunos tipos de arritmias cardíacas.⁴

Los objetivos fundamentales de esta investigación consistieron en: 1) estudiar los efectos del verapamil endovenoso sobre el electrocardio-

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

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

Especialista de I grado en medicina interna. Instructor graduado del ISCMH, Facultad 4.

Alumno ayudante de farmacología. Facultad 4.

Cardiólogo. Candidato a doctor en Ciencias Médicas. Profesor auxiliar adjunto de farmacología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

grama y 2) investigar si este medicamento ejerce alguna acción hipoten- sora, en un grupo de pacientes hipertensos esenciales moderados.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Fueron incluidos en el estudio diez pacientes hipertensos de ambos sexos (4 del sexo femenino), con edades comprendidas entre 42 y 72 años (promedio $47 \pm 7,5$ años). Dichos pacientes fueron clasificados como hipertensos esenciales moderados, según los criterios de la OMS.⁵ Se suspendió todo tipo de tratamiento antihipertensivo, tres semanas antes de iniciar la investigación. Durante este tiempo se les administró una tableta de placebo de verapamil cada ocho horas.

Diseño experimental

El estudio se realizó de la siguiente forma: después de un período de relajación de 20 minutos, en posición decúbito supino, se registró la presión arterial por triplicado, con un esfigmomanómetro de mercurio. Se realizó el registro de una derivación electrocardiográfica (D II), con el objetivo de medir las siguientes variables electrocardiográficas: RR, PR, QRS y QT. Este último fue corregido para la frecuencia cardíaca (FC) y sexo, aplicando la fórmula de *Bazett*' La FC fue calculada mediante la fórmula: $60\ 000/RR$ en milisegundos.⁷ Cada una de estas variables representa el valor medio de cinco medidas consecutivas expresadas en milisegundos, para facilitar los cálculos matemáticos. La derivación electrocardiográfica fue registrada en un polígrafo Miner III Siemens Elema, a un barrido del papel de 100 milisegundos.

Inmediatamente después de los registros considerados controles, se administró (Verpamil, ORION) por vía endovenosa, con una dosis de $0,15\text{ mg/kg,*}$ y se hicieron registros de la presión arterial y del electrocardiograma a los 5, 10, 20, 30, 60, 120 y 240 minutos, después de administrado el anticálcico.

A todos los pacientes se les explicó individualmente el objetivo de la investigación y se obtuvo su consentimiento verbal.

El estudio estadístico fue realizado mediante el cálculo de la media y la desviación estándar (DS), de cada una de las variables consideradas. La comparación de las medias fue realizada mediante la aplicación del test "t" de Student para series independientes.

RESULTADOS

Los efectos de la administración endovenosa de verapamil sobre la presión arterial, se observan en el cuadro I, así como en el gráfico 1. Hubo una reducción significativa de la presión sistólica (PS) de $170,4 \pm 15,5$ a $160,01 \pm 9,75$ mm Hg ($p < 0,05$) al cabo de los cinco minutos. Este efecto duró aproximadamente 20 minutos. La presión diastólica (PD)

CUADRO I

EFFECTOS DEL VERAPAMIL SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA PRESION ARTERIAL*

	Control	5	10	20	30	60	120	240**
FC	80,77	84,03	80,08	77,92	74,58	69,20	64,18	67,00
	±10,5	±15,1	±12,4	±12,6	±13,7	±14,1	±15,4	±16,6
PS	170,4	160,7	150,2	160,1	170,01	175,8	175,6	175,07
	±15,5	±18,18	±20,1	± 9,75	±16,6	± 7,7	±20,4	±15,31
PD	120,4	100,5	105,61	100,8	105,5	115,8	115,9	115,7
	± 9,9	±10,4	± 9,75	±10,3	±11,4	± 9,5	±19,7	±21,7

FC. Frecuencia cardíaca en latidos por minuto.

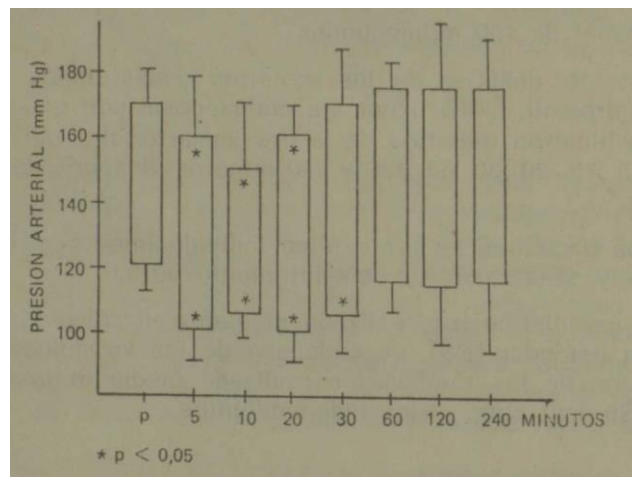
PS y PD. Presión sistólica y diastólica en mm Hg.

* Tiempo en minutos.

Media y desviación estándar de la media.

Gráfico 1

EFFECTOS DEL VERAPAMIL SOBRE LA PRESION ARTERIAL



fue reducida de $120,4 \pm 9,9$ a $105,54 \pm 11,4$ mm Hg ($p < 0,05$), lo que persistió durante 30 minutos. Como puede observarse en general, el efecto hipotensor duró entre 20 y 30 minutos.

En el cuadro II se pueden observar los efectos electrocardiográficos del verapamil. El gráfico 2 muestra que el intervalo PR se prolongó de $155,4 \pm 15,4$ a $170,01 \pm 12,1$ msec, después de 20 minutos de administrado el medicamento ($p < 0,05$) y la máxima prolongación se obtuvo a los diez minutos. No hubo variaciones del intervalo ORS (gráfico 3). Sin embargo, el QTc fue reducido significativamente a los cinco minutos solamente ($p < 0,05$) (gráfico 4).

CUADRO II
EFECTOS ELECTROCARDIOGRAFICOS DEL VERAPAMIL ENDOVENOSO*

	Control	5	10	20	30	60	120	240**
RR	742,8	713,2	749,23	769,95	804,50	867,0	934,80	895,6
	$\pm 100,1$	$\pm 112,4$	$\pm 120,4$	$\pm 100,6$	$\pm 98,8$	$\pm 101,1$	$\pm 104,5$	$\pm 101,5$
PR	155,4	180,1	190,45	174,01	166,4	170,4	160,4	148,7
	$\pm 15,4$	$\pm 4,8$	$\pm 14,9$	$\pm 15,2$	$\pm 12,4$	$\pm 12,4$	$\pm 16,6$	$\pm 19,45$
ORS	75,6	74,9	73,8	76,5	77,4	78,6	77,16	77,6
	$\pm 13,5$	$\pm 16,4$	$\pm 13,9$	$\pm 15,2$	$\pm 17,8$	$\pm 18,7$	$\pm 18,2$	$\pm 18,4$
QTc	430,9	399,04	426,8	424,4	421,7	430,1	420,9	424,6
	$\pm 40,9$	$\pm 30,5$	$\pm 40,1$	$\pm 46,5$	$\pm 34,2$	$\pm 47,2$	$\pm 38,2$	$\pm 36,6$

RR, PR, ORS y QTc en milisegundos.

* Media y desviación estándar de la media. ** Tiempo en minutos.

Gráfico 2
VARIACIONES DEL INTERVALO PR POR LA ADMINISTRACION DE VERAPAMIL

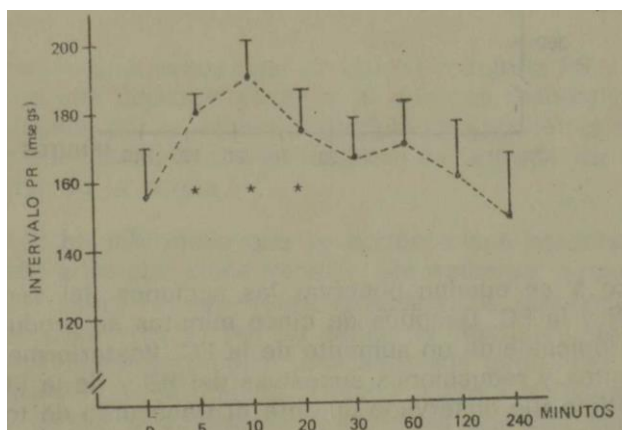


Gráfico 3

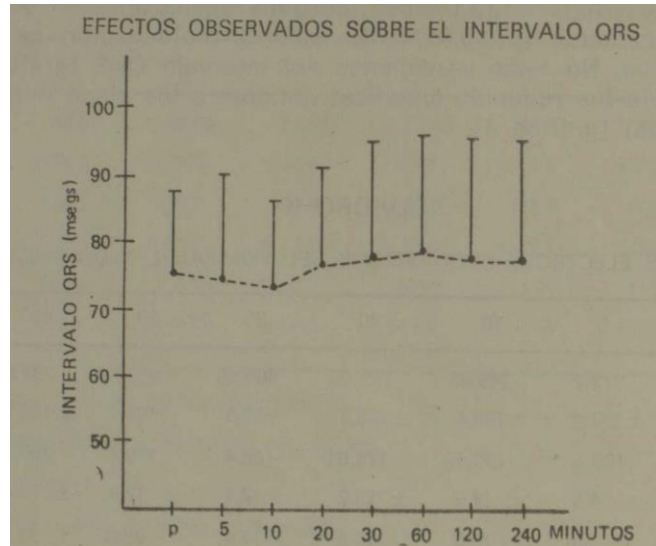


Gráfico 4

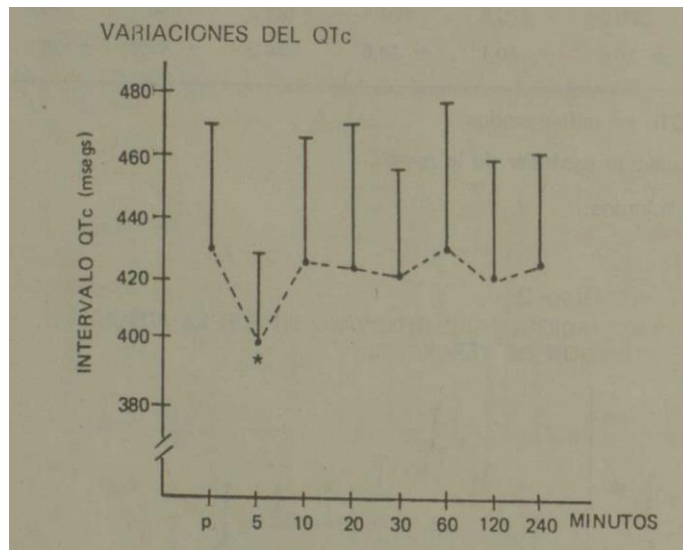
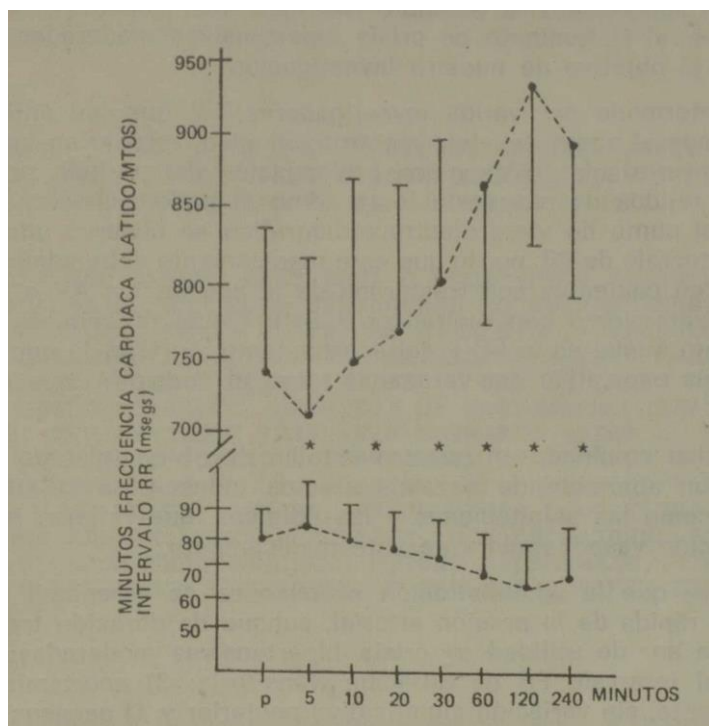


Gráfico 5

VARIACIONES DEL RR Y DE LA FRECUENCIA CARDIACA POR LA ADMINISTRACION DE VERAPAMIL



Entre los efectos colaterales observados durante la investigación, sólo se constataron: cefaleas que los pacientes referían como pulsátiles (tres pacientes) y palpitaciones moderadas (cinco pacientes).

DISCUSION

La administración endovenosa del verapamil redujo la PS y PD de forma significativa, con una duración de 20 a 30 minutos respectivamente. Esto puede ser explicado, por la acción vasodilatadora periférica que producen todos aquellos medicamentos que bloquean la entrada de los iones de calcio, al interior de la célula.^{2,3,8}

Fleckenstein,¹³ ha informado que la acción vasodilatadora de los anti-cálcicos es tanto arteriolar como venular. Sin embargo, generalmente predomina el efecto sobre las arteriolas, reduciéndose rápidamente la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, la aparición de hipotensión arterial. Esta acción farmacológica está asociada generalmente a la aparición de taquicardia refleja (debido principalmente a la liberación de catecolaminas endógenas) y cefaleas pulsátiles, lo que fue comprobado en

nuestro estudio. Estos efectos sobre la presión arterial, han sido informados con otros bloqueadores de calcio.¹¹ aunque no se han realizado estudios controlados con verapamil, al respecto. Debido a esta acción hipotensora de aparición rápida, es probable que este medicamento pudiera ser de utilidad en el tratamiento de crisis hipertensivas moderadas, aunque esto no fue el objetivo de nuestra investigación.

Ha sido informado por varios investigadores,^{2,4,11} que los anticálcicos producen desde el punto de vista electrofisiológico, retardo en la conducción aurículo-ventricular (AV) y una prolongación del período refractario efectivo, en tejidos de respuesta lenta como el nodo sinusal y el nodo AV. Desde el punto de vista electrocardiográfico se observó una prolongación del intervalo de PR, por lo que este medicamento debe administrarse con cuidado en pacientes con trastornos de la conducción AV o aquellos que tengan tratamiento con digitálicos.¹ Este efecto predomina, a pesar del incremento inicial de la FC y del acortamiento del QTc, lo que sugiere un efecto más específico del verapamil sobre el nodo AV, que sobre el nodo sinusal.¹³

El anticálcico empleado en nuestro estudio, fue bien tolerado por los pacientes, con aparición de escasos efectos indeseables colaterales y transitorios como las palpitaciones y las cefaleas, que reflejan indirectamente la acción vasodilatadora de este medicamento.

Se concluye que la administración endovenosa de verapamil produjo: 1) reducción rápida de la presión arterial, aunque de duración transitoria, 2) que podría ser de utilidad en crisis hipertensivas moderadas; 3) prolongación del intervalo PR de duración transitoria; 4) acortamiento del QTc inicialmente, sin variación significativa posterior y 5) escasos efectos indeseables colaterales.

SUMMARY

González-Gómez, A. et al. *Endovenous verapamil effect on arterial blood pressure and on electrocardiogram of essential hypertensive patients.* Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Effects of endovenous verapamil dose on arterial blood pressure and on electrocardiogram in a group of moderate essential hypertensive patients are investigated. The anticalcium drug caused a hypotensor effect during approximately 20 to 30 minutes. PR interval was continuously elongated until the first 20 minutes, maximum elongation occurring at 10 minutes ($p < 0,05$). QTc was only reduced at five minutes after the drug was administered ($p < 0,05$). RR interval was reduced equally to QTc, at five minutes, but it was continuously elongated until clinical assay was finished ($p < 0,05$). Hypotensive effect of verapamil was verified and its possible usefulness for the treatment of moderate hypertensive crisis was suggested.

RÉSUMÉ

González-Gómez, A. et al. *Effets du vérapamil endoveineux sur la pression artérielle et l'électrocardiogramme chez des patients hypertendus essentiels.* Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Il est étudié les effets d'une dose endoveineuse de vérapamil sur la pression artérielle et l'électrocardiogramme chez un groupe de 3 patients hypertendus essentiels modérés. L'anticalcique a produit un effet hypotenseur d'une durée de 20-30 minutes environ.

L'intervalle PR s'est prolongé successivement jusqu'à la 10e minute ($p < 0,05$). L'intervalle QTc, ne s'est réduit qu'au bout de 5 minutes, après l'administration du médicament ($p < 0,05$). L'intervalle RR s'est réduit comme le QTc, soit à la 5e minute, mais il s'est prolongé successivement jusqu'à la fin de l'essai clinique ($p < 0,05$). Il a été constaté l'effet hypotenseur du verapamil, et il est suggéré sa possible utilité dans le traitement des crises hypertensives modérées.

W3IME foHcaJiec ToMec, A. h.jp. ifcJxpaKT anuoBeHOsnoro BepanaMima - Ha apTepuaJiBHoe naanaHag h sjieKTpoKapwaopnaAo-iy nauneHTOB ec ceHcnaJiLHoñ ronepToH3H9ft. rov c,b 21* 2, 1932.

B HacTKomeM paóDT0 HieT penB o npoBeseHHE accJieOBaHHH 3\$\$aK- tob 3im0BE3HOBB00TM0r0 BapanaMHJia Ha apearwBHoe .naanaHae H a.nskTpoKapOTopawMy y rpyiniu nanueHTCB, cTpaanma cpe^Heñ - 8cceHUAJiBHñ ran8pTeH3H9H. AHTHKajiBKyjwpHftó MG.wcaMeHT Bt;3 - Bajj ranoTOH3opHHñ 8\$\$9kt ^iep03 20 íuih 30 mtHyT npojuDKETajBHOC TBB, npZÓJiñSHTeJIBHO. ÜHTQpBajl IIP nOCTeMQHHO yiyiaHíUICH no 20 - MBHy; MBKCHMa jibhbO yjiHHeHe bo3rkhjo nep93 20 MHHyT (pc0,05 GTC CHt?SMOCB TOJIBKO HO HCTOT8HH1D HHTH MHHyT IOCIJO BB028H2H MomiKaMeHTa ($p < 0,05$). ÜHTSDBajj PP chh3hjioch aaKke ~~KVK~~ a GTC ^0093 nHTB MHHyT, OHHaKO, y£/HHHHJIOCB nOCT8u5EH0 30 KOHua II p O BQñQH HH KJHHHHCKOrO HCnHTaHHH. IipH npOB0Ji9HHñ ECC^a^OBaHHH- noñTB0psHJiaH ranoT9H3opHHñ 8\$\$eKT BepanaMHJia, hto np8,mioJiara- OT 9r0 B03M0J5H09 np0MHH9HH9 B JI8H9HHH Cp0«HHX rHH8pT8H3HBHHX— KPH3HC0B.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleckenstein, A. On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. In: 3rd. International Adalat Symposium. Pp. 1-13, Eds. A. Jatene and P.R. Lichtlen. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.
2. Naylor, W.; D. Krikler. Verapamil and the myocardium. Postgrad Med J 50: 441, 1974.
3. Fleckenstein, A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle, Ann Rev Pharmacol Toxicol 17: 149, 1977.
4. Singh, B.N. et al. Verapamil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 15: 189, 1978.
5. World Health Organizaron. Arterial hypertension and ischaemic heart disease: preventive aspects. Report of expert committee WHO. Tech Rep Serv 231, 1962.
6. Bazett, H.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. Hsart 7: 353, 1920.
7. Césarman, E. Parámetros cardiológicos. Editorial Pax-México. 1ra. ed. P. 45, 1968.
8. Singh, B.N. Verapamil: Mechanism of pharmacologic actions and therapeutic applications. In: Trace Metals in Health and Disease. Pp. 235-250, Ed. N. Kharasch, Raven Press, New York, 1979.
9. Aoki, E.K. Hypotensive action of nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1: 45, 1979.
10. Weishaar, R. et al. Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. Amer J Cardiol 43: 1137, 1979.
11. P. Danilo et al. Effects of verapamil on electrophysiologic properties of blood superfused cardiac Purkinje fibers. J Pharmacol Exp Ther 213: 22, 1980.
12. Carlens, P. Effect of intravenous verapamil on exercise tolerance and left ventricular function in patients with severe exertional angina pectoris. J Cardiovasc Pharmacol 3: 1, 1981.
13. Mangiardi, L.M. Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil. Correlation with plasma drug concentrations. Circulation 57: 366, 1978.

Recibido: agosto 5, 1981.

Aprobado: agosto 7, 1981.

Dr. Alberto González-Gómez

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Calle 17 e/ Paseo y A, Vedado Ciudad de La Habana