

11224
2ej.
2.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Dirección General de Servicios Médicos
del Departamento del Distrito Federal.



LABETALOL EN EL CONTROL DE LA ELEVACION
AGUDA DE LA TENSION ARTERIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA PARA
EL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
PRESENTA EL DOCTOR:

Gustavo Alonso de la Hoz Caro

Director de Tesis: Dr. Raúl Chio Magaña



1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LABETALOL EN EL CONTROL DE LA ELEVACION AGUDA DE LA
TENSION ARTERIAL

INDICE

	Página
Introducción.....	1
Hipótesis.....	10
Material y método.....	11
Fórmulas para obtención de parámetros hemodinámicos.....	15
Resultados.....	17
Discusión.....	22
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

LABELALOL EN EL CONTROL DE LA ELEVACION AGUDA DE LA TENSION
ARTERIAL

=====

INTRODUCCION

La hipertensión arterial es una enfermedad común de la humanidad pues afecta del 15 al 20% de la población de adultos. En 1960, la hipertensión arterial fue responsable en los Estados Unidos de Norteamérica de 82 millones de días de incapacidad laboral parcial, 26 millones de días de incapacidad total y 7.3 millones de días no trabajados.¹

De lo anterior se desprende la importancia del estudio de la hipertensión arterial, cualesquiera que sea su enfoque: prevención, tratamiento, fisiopatología, etc.

A pesar del número de pacientes hipertensos que existe en la actualidad, hoy en día se pueden proteger del daño vascular progresivo de la enfermedad. En los últimos años el avance de la terapéutica ha revolucionado el uso de los medicamentos antihipertensivos. Para evaluar la magnitud del cambio baste recordar que en 1945 la terapéutica disponible para el control de la hipertensión arterial se limitaba a tiocianato, extracto renal, vitamina A, nefrectomía y simpatectomía. En la actualidad se dispone de una amplia variedad de fármacos, formada por grupos de seguridad diversos como: diuréticos (tiazidas sulfonamídicos, de asa, ahorradores de potasio, etc.), bloqueadores adrenérgicos (reserpina, guanetidina, fentolamina, propranolol, etc.) y los vasodilatadores (hidralazina, nitro

prusiato de sodio, diazóxido, minoxidil, etc.).

La tensión arterial puede descender por cualesquiera de los siguientes mecanismos: depleción del volumen intravascular, disminución de la resistencia periférica o disminución del gasto cardíaco. Todos los agentes hipotensores causan efectos indeseables, su grado dependerá en gran parte de la habilidad que se logre en su combinación.

El tratamiento ambulatorio del paciente hipertenso representa un reto para el clínico, pero es indudable que la elevación aguda de la tensión arterial con repercusión hemodinámica sistémica requiere del enfoque urgente, basado en el análisis del caso, para elegir el medicamento en forma cuidadosa. En estas condiciones el fármaco debe reunir ciertas características: disponibilidad, preparación rápida, aplicación sencilla, rápida y corta acción y efectos colaterales mínimos.

De las drogas disponibles en la actualidad para el control de la elevación aguda de la tensión arterial, probablemente la de mayor uso sea el nitroprusiato de sodio. Este fármaco, eficaz, tiene algunas desventajas cuando se emplea urgente. La preparación se demora, el medicamento se inactiva en solución a las 4 horas, el goteo debe ser continuo y de preferencia con un sistema de bomba de infusión, aumenta la frecuencia cardíaca en grado variable y eventualmente puede causar intoxicación por tiocianatos.²⁻³⁻⁴⁻⁵ La aceleración accidental de la infusión de nitroprusiato puede causar hipotensión y shock.⁴⁻⁷⁻⁸⁻⁹

La acumulación de tiocianatos después de una terapia prolongada puede causar hipotiroidismo o psicosis tóxica aguda, particularmente si el paciente padece insuficiencia renal o hiponatremia. 4-8-10-11

Otro medicamento de empleo frecuente es el diazóxido, que causa disminución impredecible de la tensión arterial, en veces tan severa que puede comprometer los flujos sanguíneos coronario y cerebral en pacientes con aterosclerosis.¹ Casi siempre causa retención de líquidos e hiperglicemia.¹² El primero puede ser abolido mediante la administración concomitante de un diurético potente¹²⁻¹³; la hiperglicemia generalmente es transitoria¹⁴ pero en ocasiones puede requerir tratamiento con insulina o hipoglicemiantes orales.¹²⁻¹³⁻¹⁵ Otros efectos adversos potenciales son : convulsiones, parálisis, retención de azoos y reacciones de hipersensibilidad (erupción, leucopenia y fiebre).¹³⁻¹⁵ Por fortuna estos últimos son poco frecuentes. Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con aneurisma disecante de la aorta, coartación aórtica, cortocircuitos arteriovenosos, hemorragia intracerebral y edema agudo del pulmón.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸ El diazóxido no es eficaz para controlar la hipertensión arterial en el feocromocitoma.¹³⁻¹⁸ El trimetofán, potente bloqueador ganglionar, tiene acción rápida y es de corta duración.¹⁹ Está indicado en crisis hipertensivas que cursan con encefalopatía hipertensiva, aneurisma disecante de la aorta, hemorragia subaracnoidea y edema agudo pulmonar.²⁰ Puede causar hipotensión postural severa por lo que el paciente debe estar en decúbito dorsal durante el

tratamiento. Además, reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular en forma aguda. Produce atonía visceral y de la vejiga en pacientes encamados, debido al vigoroso bronco parasimpático que provoca.¹⁻¹⁹

Desde hace mucho tiempo la reserpina ha sido de gran utilidad en el tratamiento de la hipertensión moderada, pero tiene grandes inconvenientes ya que produce : depresión psíquica, signos extrapiramidales, diarrea, congestión nasal, arritmias cardíaca (especialmente si se administra con digital o quinidina), retención de sodio, etc.¹⁹ Además, la presentación parenteral tiene poca concentración por lo que se requiere de varias ampulas; el inicio de acción es lento y su efecto hipotensivo es impredecible.

La hidralazina actúa directamente sobre la musculatura vascular para producir vasodilatación.²¹⁻²²⁻²³ El efecto antihipertensivo es limitado por inducir reflejo de la actividad nerviosa simpática (aumentos de la frecuencia cardíaca, del volumen latido, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno por el miocardio).¹⁻¹⁹ No debe utilizarse en cardiopatía isquémica²⁴⁻²⁵, en aneurisma disecante de la aorta¹⁻¹⁹, ni en valvulopatía mitral.²⁵⁻²⁶

Existen otros medicamentos de acción rápida para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, como los bloqueadores de los receptores alfa y beta adrenérgicos. En 1948, Ahlquist clasificó a los receptores adrenérgicos en alfa y beta. Para elegir una droga vasoactiva es necesario conocer si el

fármaco tiene actividad alfa (vasoconstrictora) o actividad beta (vasodilatadora). Las drogas con actividad alfa afectan tanto arterias como venas, sin embargo el grado de acción en ambas varía ampliamente entre las diferentes drogas como resultado de la interacción compleja de muchos factores.²⁷ Por otra parte existe diferencia en la repuesta de manera individual en los pacientes con hipertensión arterial sistémica a diversas drogas. El tipo y la duración de la hipertensión también puede afectar la repuesta de las aminas adrenérgicas exógenas.

El concepto de los receptores alfa y beta ha ayudado a simplificar la clasificación de las drogas simpaticomiméticas, así como también a los agentes bloqueadores adrenérgicos. El efecto de una amina simpaticomimética es predecible basado en el conocimiento de la acción, sea alfa o beta. En un extremo está la metoxamina, la cual tiene acción alfa pura y eleva la presión arterial por contracción de los lechos vasculares cutáneo y esplácnico. No tiene acción inotrópica ni cronotrópica.²⁷ En el otro extremo está el isoproterenol, que actúa sobre los receptores beta por lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, disminuye la resistencia periférica total por vasodilatación en el musculoesquelético.¹⁹⁻²⁷

Todos aquellos agentes con capacidad de contrarrestar la acción de un estimulante alfa o beta, se le denomina bloqueador.

El bloqueo beta puede ser ejercido sobre los receptores beta 1 (cardíacos) o beta 2 (pulmonares) y causa disminución del gasto cardíaco y broncoconstricción.

El bloqueo alfa disminuye la resistencia periférica total y está indicado básicamente en el feocromocitoma.¹⁻¹⁹

Los beta bloqueadores fueron estudiados en el manejo de la hipertensión arterial sistémica inicialmente por Pritchard y Guillaum²⁸ en 1964, pero este hallazgo llamó poco la atención durante muchos años. Hoy día, los agentes bloqueadores beta han añadido a la terapéutica antihipertensiva una nueva dimensión.

Dentro de los beta bloqueadores, el propranolol se considera el prototipo de ellos. Este singular medicamento es útil en el manejo de algunas arritmias, angina de pecho, estenosis hipertrofica subaórtica y en la hipertensión arterial sistémica.²⁰⁻²⁷ La administración produce inotropismo negativo, disminución de la frecuencia cardíaca y de la conducción del nodo auriculoventricular.²⁰ Además, provoca disminución del consumo de oxígeno por el miocardio pero la suspensión brusca puede causar infarto agudo del miocardio o angor pectoris.¹⁹ No es de elección primaria en el manejo de crisis hipertensivas pero es de gran utilidad en la hipertensión que cursa con renina elevada y en la hipertensión arterial lábil.²⁰

Dentro de los bloqueadores alfa, la fentolamina y la fenoxibenzamina son los agentes más conocidos. Estos tienen un pequeño lugar en el tratamiento de la hipertensión arterial sig

témica, excepto en el feocromocitoma en el que son de gran utilidad.

Una desventaja con el empleo de los bloqueadores alfa es que pueden provocar aumento en el consumo de oxígeno del miocardio, angina de pecho e infarto del miocardio.¹⁹⁻²⁰⁻²⁷ Este factor limita su uso rutinario en otro tipo de crisis hipertensiva. La asociación de bloqueadores alfa y beta puede ser útil en las crisis hipertensivas para disminuir la taquicardia refleja ocasionada por la vasodilatación. Cuando se agrega fenoxibenzamina al propranolol se produce hipotensión arterial grave, retención de líquidos y depresión psíquica; al agregar fentolamina al oxprenolol se obtiene un mejor control de la tensión arterial sin efectos colaterales.¹

Un fármaco más reciente, con capacidad para bloquear los receptores alfa y beta en forma combinada es el labetalol, droga sintética (la 5-/-1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenil-propil)amino/aminoetil/salicilamida) que actúa por competencia y bloquea las repuestas mediadas por los receptores alfa y beta debidas a la estimulación por el sistema simpático.²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶

El labetalol es 6-10 veces menos potente que la fentolamina en el bloqueo alfa y de 1.5 a 3 veces menos potente que el propranolol en el bloqueo beta. El propranolol es 11 veces más potente en el bloqueo beta 2 que el labetalol, razón por la cual este último causa menor broncoconstricción.³⁷ Además, el bloqueo alfa en los asmáticos puede ser benéfico, ya que

existe evidencia de que los receptores alfa se encuentran en la musculatura lisa bronquial y su activación produce broncoconstricción. Se ha observado que el propranolol en asmáticos produce broncoconstricción mientras que con el labetalol no se presenta.³⁸

Algunos estudios confirman el bloqueo alfa y beta ejercido por el labetalol, pero el bloqueo beta es más potente que el bloqueo alfa³⁸⁻³⁹. La demostración del bloqueo combinado del labetalol se ha realizado mediante estudios competitivos con el propranolol³⁸⁻⁴⁰, fentolamina³⁸, isoproterenol⁴⁰, fenilefrina y noradrenalina⁴⁰, los cuales han confirmado la acción del medicamento. Cabe anotar que el efecto beta bloqueador de labetalol no es selectivo⁴⁰, por lo que puede bloquear igualmente los receptores beta 1 y beta 2, aunque como se mencionó anteriormente los trastornos en la función respiratoria son mínimos en comparación con el propranolol.³⁸⁻⁴⁰

El labetalol se metaboliza en el hígado cuando se administra por vía endovenosa y la vida media del fármaco es de 3.5 a 4.5 horas.²⁹ Los metabolitos son eliminados en el 40% por la bilis y el 60% restante por la orina, por lo que puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal que ameritan manejo hipotensor.²⁹

El labetalol se une poco a las proteínas y pasa rápidamente del plasma a los tejidos²⁹. En comparación con el propranolol y el oxprenolol es menos lipofílico por lo que tiene menor afinidad por el cerebro y escasos efectos secundarios mediados

por el sistema nervioso central.²⁹

El principal metabolito observado en ratas y conejos después de la administración del labetalol es el O-fenil-glucorónido. En el perro y en el hombre también se forma, pero en menor cantidad.²⁹

Se ha observado que el efecto farmacológico del labetalol se ejerce cuando existen concentraciones plasmáticas superiores a 5 gamas % . En humanos se logró tal concentración con dosis orales superiores a los 200 mgs.²⁹ Con dosis de 400 mgs. por vía oral, niveles superiores a 5 gamas % se alcanzaron antes de 30 minutos y persistieron durante más de 5 horas.²⁹

El efecto alfa y beta bloqueador del labetalol resulta particularmente atractivo en el manejo de la hipertensión debido a que el efecto alfa bloqueador disminuye la resistencia periférica total, al tiempo que el bloqueo beta inhibe el aumento reflejo de la frecuencia y del gasto cardíaco.³⁷

Existen numerosos estudios en humanos que confirman la utilidad del labetalol en el control de la hipertensión. En 1976, Koch reportó que el labetalol induce una rápida caída de la tensión arterial sistólica y diastólica, tanto en reposo como después del ejercicio y que la frecuencia cardíaca, volumen latido y gasto cardíaco no disminuían en forma significativa pero sí lo hacía la resistencia periférica.³⁰⁻⁴¹ En este estudio no se observaron alteraciones en las presiones pulmonares. Un estudio en que se trataron 11 pacientes con labetalol por vía endovenosa se observó disminución de la tensión

arterial después de 4 minutos de haber aplicado el medicamento, no se observó efectos colaterales ni reducción significativa de la frecuencia cardíaca.⁴² Otros estudios realizados por Kane³¹, Dargie³², Hansson³³, Joekes³⁵ y Pearson³⁶ han confirmado la utilidad del labetalol para el control de la hipertensión arterial, por vía endovenosa.³⁰⁻³⁶⁻⁴²

Entre los efectos secundarios observados se reportaron hipotensión postural³¹⁻⁴³, sensación de calor³⁶, mareo y cefalea³¹, congestión nasal³¹, dolor muscular pasajero³⁹, estreñimiento¹¹ y dificultad para respirar sin obstrucción bronquial aparente.³⁴

En este estudio se estudiarán los efectos hemodinámicos del labetalol en la elevación aguda de la presión arterial en pacientes con historia de hipertensión arterial sistémica de menos de 10 años de evolución, para lo cual se estableció la siguiente hipótesis: "El labetalol es un fármaco útil en hipertensión arterial sistémica con elevación aguda, de corta evolución, en quienes el gasto cardíaco está aumentado y la resistencia periférica total es baja o normal".

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio multicéntrico de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) de hospitales municipales del Distrito Federal y se revisaron 20 expedientes con diagnóstico de ingreso de elevación aguda de la tensión arterial. La edad de los pacientes osciló entre 38 y 76 años (promedio 52.9 años). El criterio para incluir a los pacientes fue: ser mayores de 12 años, ambos sexos, hipertensión arterial de menos de 10 años de evolución o aparición reciente, tensión arterial elevada en forma aguda, presión diastólica mayor de 110 mm de Hg. , sin tratamiento previo o con pobre control terapéutico. Todos ellos con hipertensión arterial primaria. No se incluyeron aquellos con obstrucción de vías biliares o trastornos hepáticos, accidentes vasculares cerebrales o lesiones ocupativas intracraneales, con hipertensión arterial secundaria, infarto del miocardio de menos de 6 meses de evolución y los tratados con inhibidores de la MAD.

Los criterios de exclusión fueron: respuesta exagerada al labetalol, necesidad de emplear otros fármacos vasoactivos y pacientes a los que no se les podía realizar el gasto cardíaco. Todos los pacientes tuvieron historia clínica completa, se determinó la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR) y la temperatura al ingreso. La tensión arterial se registró antes de la administración del fármaco y después de aplicarlo cada 5 minutos durante media hora, cada 15 minutos las dos horas siguientes y cada 30 minutos las siguientes 6

horas. A partir de entonces el registro se hizo cada hora hasta completar 24 horas.

A todos se les realizó biometría hemática completa, sodio-potasio y cloro plasmáticos y urinarios; glucosa-urea-creatinina sanguíneas antes del estudio y aproximadamente a las 24 horas de iniciado el estudio.

Se les colocó catéter vesical (Foley) para colección horaria de orina y catéter de flotación (Swan-Ganz) para determinar el gasto cardíaco por termodilución y medir las presiones pulmonares. El gasto cardíaco se realizó antes y 30 minutos después de aplicar 1 mg. por kg. de peso, de labetalol intravenoso y concomitantemente se tomaron muestras de sangre para determinar gases en arteria y en vena mezclada.

Después se calcularon los siguientes parámetros hemodinámicos: índice cardíaco (IC), resistencia periférica total (RPT), volumen latido del ventrículo izquierdo (VLVI), trabajo latido del ventrículo izquierdo (TLVI), consumo de oxígeno (VO₂), transporte de oxígeno (TO₂) y disponibilidad de oxígeno (DO₂).

Las fórmulas utilizadas para la obtención de estos parámetros hemodinámicos se ilustran en la tabla 1. Para la colección de datos no hemodinámicos se utilizó la forma que se muestra en la gráfica 2.

Los resultados de cada paciente de IC, RPT, VLVI, TLVI, VO₂, TO₂ y DO₂, FC, presión pulmonar media (PAP) y presión capilar media (PCP) tomados antes del estudio y a la media hora de haber aplicado el medicamento, así como los resultados de la tensión arterial previa al estudio, a la media hora de aplicar la

betalol, a la hora y seis horas, se agruparon para obtener valor promedio. Posteriormente cada grupo fue comparado entre sí con la prueba t de Student.

UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

ESTUDIO HEMODINAMICO

Talla _____
 Peso _____
 S.C. _____

Nombre	_____
Exp.	_____
Sexo	_____
Edad	_____

FECHA					FECHA				
HOBA					HOBA				
FC					PaO ₂				
PA					PvO ₂				
PAH					PaCO ₂				
PVC					PvCO ₂				
PAP					SaO ₂				
PAPH					SvO ₂				
PCP					pHa				
GC					pHv				
IC					P ₅₀ CALC.				
VL					P ₅₀ MED.				
IVL					CaO ₂				
RPT					CvO ₂				
IRPT					Da-vO ₂				
RVP					vO ₂				
IRVP					IvO ₂				
TLVI					TO ₂				
ITLVI					DO ₂				
TLVD					IDO ₂				
ITLVD					COEF. A				
Hb					COEF. U				
FIO ₂					DA-aO ₂				

GRAFICA 1 : Hoja para concentración de parámetros hemodinámicos.

SC	: SUPERFICIE CORPORAL
FC	: FRECUENCIA CARDIACA
PA	: PRESION ARTERIAL SISTEMICA
PAM	: PRESION ARTERIAL MEDIA, DIASTOLICA + (PS-PD)/3=90mmHg
PVC	: PRESION VENOSA CENTRAL. NORMAL DE 0 a 12 mmHg
PAP	: PRESION ARTERIAL PULMONAR. PRESION SISTOLICA PS=29. PRESION DIASTOLICA PD=9. mmHg
PAPM	: PRESION ARTERIAL PULMONAR MEDIA. DIASTOLICA + (PS-PD)/3=15 mmHg
PCP'	: PRESION CAPILAR PULMONAR. NORMAL DE 8 a 12 mmHg
GC	: GASTO CARDIACO 5 litros/minuto.
IC	: INDICE CARDIACO. GC/SC=2-3 litros·minuto·metro ²
VL	: VOLUMEN LATIDO. GC.1000/FC = 70 ml.
IVL	: INDICE VOLUMEN LATIDO. VL/SC = 40 ml·m ²
RPT	: RESISTENCIA PERIFERICA TOTAL. 79.92xPAM/GC = 1200 dinas seg/cm ⁻⁵
IRPT	: INDICE DE RESISTENCIA PERIFERICA TOTAL. RPT/SC. Normal de 700. dinas seg·cm ⁻⁵ ·m ²
RVP	: RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR. (PAPM-PCP')·79.92/GC=70 dinas seg/cm ⁻⁵
IRVP	: INDICE DE RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR. RVP/SC=40 dinas seg·cm ⁻⁵ ·m ²
TLVI	: TRABAJO POR LATIDO DEL VENTRICULO IZQUIERDO. GC·PAM·13.6/FC = 70 gr·m
ITLVI	: INDICE DE TRABAJO POR LATIDO DEL VENTRICULO IZQUIERDO: TLVI/SC 40.0 gr·m/m ²
TLVD	: TRABAJO POR LATIDO DEL VENTRICULO DERECHO. NORMAL DE 12 gr·m GC·PAPM·13.6/FC
ITLVD	: INDICE DE TRABAJO POR LATIDO DEL VENTRICULO DERECHO. NORMAL TLVD/SC 7gr·m/m ²
P ₅₀	: PRESION DE O ₂ CON LA QUE SE SATURA EL 50% DE Hb. PUEDE SER MEDIDA Y/O CALCULADA (A LA ALTURA DE LA CIUDAD DE MEXICO, MEDIDA ES IGUAL A 27.4 mmHg).
CaO ₂	: CONTENIDO ARTERIAL DE OXIGENO. Hbx1.34xSaO ₂ +PaO ₂ x0.0031=19-20 vol %.
CvO ₂	: CONTENIDO DE O ₂ EN VENA CENTRAL. Hbx1.34xSvO ₂ +PvO ₂ x0.0031= 14-15 vol %
Da-vO ₂	: DIFERENCIA ARTERIOVENOSA DE O ₂ . CaO ₂ -CvO ₂ =5 vol %
VO ₂	: CONSUMO DE O ₂ . Da-vO ₂ ·GC·10=250 ml/minuto.
IVO ₂	: INDICE DE CONSUMO DE O ₂ . VO ₂ /S.C. = 150 ml·minuto·m ²
TO ₂	: TRANSPORTE DE O ₂ . VO ₂ /GC = 50 ml/minuto.
ITO ₂	: INDICE DE TRANSPORTE DE O ₂ . TO ₂ /SC. 29.41 ml·minuto·m ²
DO ₂	: DISPONIBILIDAD DE O ₂ . GC·CaO ₂ = 1000 ml/minuto.
IDO ₂	: INDICE DE DISPONIBILIDAD DE O ₂ . DO ₂ /SC = 600 ml·minuto·m ²
COEF A	: COEFICIENTE DE APORTE CaO ₂ /Da-vO ₂ = 4
COEF U	: COEFICIENTE DE UTILIZACION Da-vO ₂ /CaO ₂ = 25%
DA-aO ₂	: DIFERENCIA ALVEOLO ARTERIAL DE O ₂ . PAO ₂ -PaO ₂ = 10 mmHg
PAO ₂	: PRESION PARCIAL DE O ₂ ALVEOLAR ² (PB-PH ₂ O)xPIO ₂ - PaCO ₂ ·X*
Qs/Qt	: SHUNT. CcO ₂ -CaO ₂ /CcO ₂ -CvO ₂ = MENOR DEL 5%

TABLA 1 : Formulas Utilizadas para la obtención de parámetros hemodinámicos.

* K= 21% (1.2)
 K= 40% (1.15)
 K= 60% (1.10)
 K= 100% (1.0)

HOJA DE COLECCION DE DATOS DEL PROTOCOLO DE LABETALOL.

Nombre: _____ Edad: -16- _____ Peso _____
 Sexo: _____ Talla _____

E. Hoep.: _____

E. UTI: _____

Fecha: _____

Diagnóstico: * HAE= _____ * HAS= _____ Crisis Hipertensiva= _____

TA Descontrolada= _____

Medicamentos antihipertensivos previos _____

Medicamentos antihipertensivos habituales _____

Mediciones previas al estudio: Miembro Superior _____ Miembro Inferior _____
 TA _____, FxR _____, FxR _____, PVC _____, PAP _____,
 PCP _____, GC _____.

Mediciones después del Labetalol. Dosis (mg/kg) Empleada _____

C/5 min/30'	Min	TA	FxC	FxR	PVC	PAP	PCP	GC	Hora
	0.5								
	10'								
	15'								
	20'								
	25'								
	30'								
C/15'/2 h	45								
	60								
	75								
	90								
	105								
	120								
	135								
150									
C/30 mi./ 6 h'	180								
	210								
	240								
	270								
	300								
	330								
	360								
	390								
	420								
	450								
480									
510									

Motivo de suspensión del estudio _____

Reacciones secundarias: (Rash, Hipertermia, etc.) _____

HAE: Hipertensión Arterial Esencial
 HAS: Hipertensión Arterial Secundaria

REALIZO _____

RESULTADOS

TENSION ARTERIAL:

La cifra promedio de tensión arterial media (TAM) obtenida antes de la administración del medicamento intravenoso fue de 144.3 ± 22.9 . Después de la administración del fármaco se registró una disminución rápida de la tensión arterial tanto sistólica como diastólica y la cifra de TAM a los 30 minutos fue de 118.3 ± 15.2 mm de Hg.; 60 minutos después el promedio fue de 116.8 ± 14 mm de Hg. y seis horas después el promedio fue de 108.8 ± 13.4 mm de Hg. Ninguno de los pacientes tuvo signos o síntomas de hipotensión severa. El máximo efecto del medicamento se observó a los 30 minutos de haber aplicado el labetalol intravenoso (ver gráfica 3).

La diferencia entre el promedio inicial y el obtenido a la media hora, una hora y seis horas fue estadísticamente significativo con una p de < 0.001 .

La frecuencia cardíaca disminuyó de 84.9 ± 15.1 a 75.6 ± 17.8 latidos por minuto, y no tuvo valor estadístico.

PARAMETROS HEMODINAMICOS:

Hubo disminuciones del IC, de 3.5 ± 0.51 a 2.7 ± 0.54 litros min. m^2 y el volumen latido del ventrículo izquierdo de 76.22 ± 23.9 a 65.6 ± 19.2 mls. min.; no hubo significado estadístico ya que la p fue > 0.05 en ambos casos.

La resistencia periférica total registró aumento modesto pero sin significado estadístico, de 1916.9 ± 380.6 a 2041.7 ± 502.1 dinas; el transporte efectivo de oxígeno de 39.7 ± 21.5

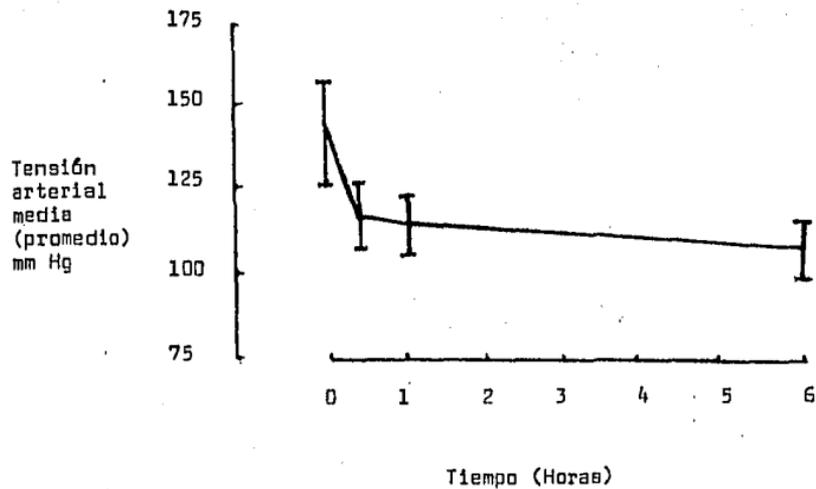
a 40.7 ± 19.2 ml. min. con una $p > 0.05$ en los dos casos.

Hubo disminución significativa del trabajo latido del ventrículo izquierdo de 149.9 ± 48 a 106.94 ± 39.2 gr. m. y la disponibilidad de oxígeno de 1064 ± 287.4 a 775.45 ± 369.7 ml-min. con $p < 0.01$ y de < 0.05 respectivamente.

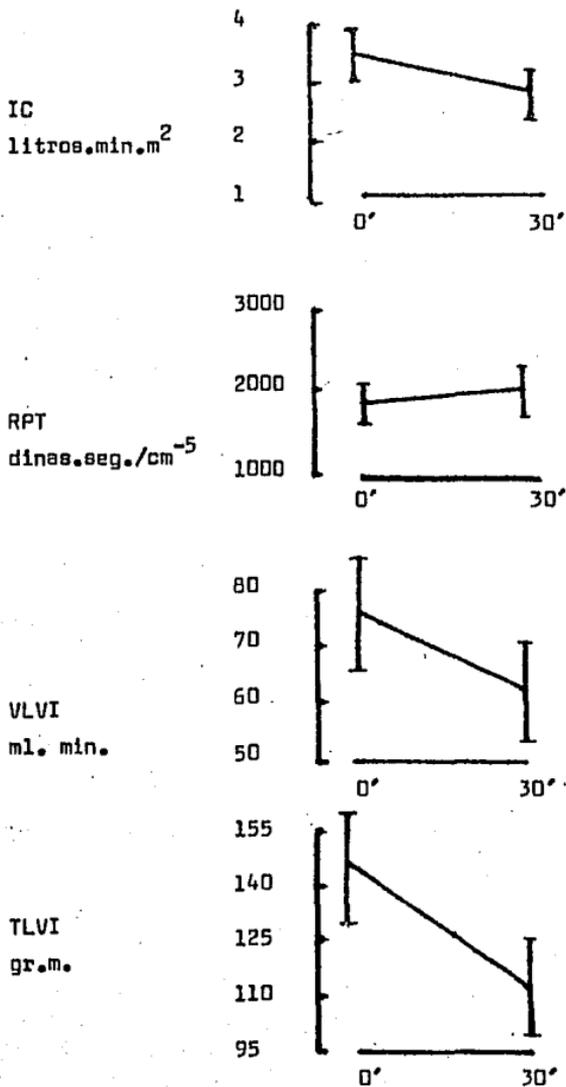
El consumo de oxígeno se redujo de 256.57 ± 98 a 211 ± 98.3 , con una $p > 0.05$, sin significado estadístico.

La presión pulmonar media disminuyó de 26.59 a 24.9 y la presión capilar pulmonar de 14.2 a 13.2 sin valor estadístico las dos diferencias.

De los efectos colaterales observados hubo dos casos de constipación nasal y una de sensación de calor. Los pacientes permanecieron en cama después de la aplicación del labetalol, pero se les permitió sentarse y solo uno de ellos tuvo hipotensión postural que cedió al colocar en decúbito dorsal al paciente sin necesidad de recurrir a otras medidas terapéuticas. Se permitió la deambulación de los pacientes una vez controlada la tensión arterial y estando bajo régimen antihipertensivo oral.

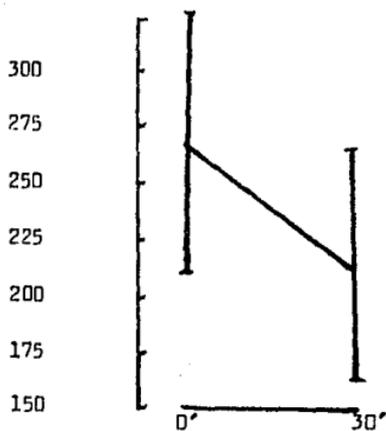


Gráfica 3: Evolución de la tensión arterial media promedio después de la aplicación de labetalol IV, a dosis de 1 mg por kg de peso corporal.

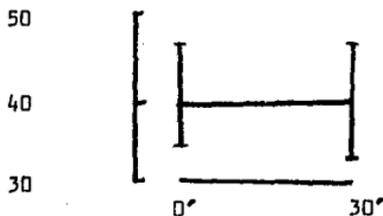


Gráfica 4: Tendencia de los parámetros hemodinámicos después de la administración de labetalol intravenoso. (IC, RPT, VLVI, TLVI)

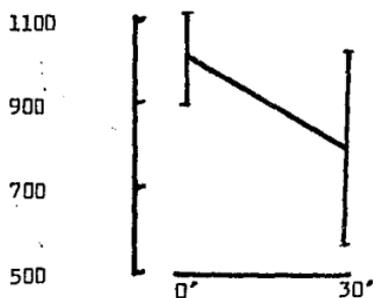
VO2
ml/min.



TO2
ml/min.



DO2
ml/min.



Gráfica 5: Tendencia de los parámetros hemodinámicos después de la administración de labetalol Intravenoso. (VO2, TO2, DO2)

DISCUSION

El labetalol disminuyó las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media en los pacientes tratados.

El efecto máximo se observó a los 30 minutos de haber aplicado el fármaco por vía intravenosa, pero la mayoría de los pacientes registraron disminución de la presión arterial media en los primeros 5 minutos (75%) y el 100% antes de los primeros 10 minutos experimentó descenso en la tensión sistólica y diastólica.

El gasto cardíaco disminuyó, aunque sin valor estadístico, debido al efecto bloqueador beta del labetalol, lo que concuerda con los estudios realizados por Koch³⁰⁻⁴¹ y Joekes³⁵.

No se observó disminución significativa del IC, y del VLVI.

Muy probablemente debido a la acción del bloqueo alfa no hubo aumento de la RPT como normalmente sucede después de la disminución del gasto cardíaco²⁷⁻⁴⁴.

Al inicio del estudio casi todos los pacientes mostraron IC, VLVI y TLVI elevados; la aplicación del labetalol disminuyó los tres parámetros pero dentro de límites fisiológicos, sin que se produjera deterioro hemodinámico del paciente, a pesar del efecto inotrópico negativo del fármaco que causó disminución significativa del TLVI, por acción del bloqueo beta. Una ventaja del bloqueo alfa concomitante puede ser la facilitación del trabajo ventricular izquierdo por disminución de la RPT, lo que permite un mejor gasto cardíaco con menor trabajo miocárdico.

La modesta elevación de la RPT en 10 pacientes, junto con la escasa incidencia de hipotensión postural después de la aplicación intravenosa del labetalol, parece indicar que el efecto beta bloqueador predomina en intensidad sobre el bloqueo alfa, lo cual ha sido observado en estudios previos de Brittain³⁷ y Andersson³⁹.

El efecto sobre la RPT parece guardar proporción con la intensidad en que disminuye el gasto cardíaco por bloqueo beta. Debido a que el labetalol actúa por competencia, la disminución del gasto cardíaco puede producir estimulación alfa que supera al bloqueo de esos receptores. Esto parece confirmarse por la ausencia de hipotensión severa en los pacientes que registraron disminución significativa del gasto cardíaco, a pesar del efecto alfa bloqueador del fármaco. Esta característica del labetalol sugiere la utilización preferentemente en los pacientes hipertensos de corta evolución, que cursan con gasto cardíaco aumentado, en contraste con los pacientes hipertensos de larga evolución, que tienen tensión arterial alta por elevación en la RPT, secundaria a aterosclerosis.⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹

Por otra parte, pudo notarse que el labetalol muestra ciertas características que constituyen ventajas dentro del manejo de los hipotensores: la aplicación no requiere de preparación previa, se administra en bolo, el efecto se inicia a los pocos minutos de aplicarlo, no requiere vigilancia especial durante su aplicación, como sucede con fármacos que requieren ti

tulación y los efectos colaterales fueron mínimos.

Además, la disminución lograda en la tensión arterial fue estadísticamente significativa desde los primeros 30 minutos de haber aplicado el labetalol y persistió por más de 6 horas.

Las molestias originadas por la aplicación del medicamento fueron mínimas y sin importancia durante y después de aplicar el fármaco.

CONCLUSIONES

- 1.-Labetalol es un medicamento que tiene perspectiva en el control de la elevación aguda de la tensión arterial. El efecto satisfactorio se logra aproximadamente a los 30 minutos de aplicar el fármaco IV.
- 2.-Debido a la acción preferencial de bloquear los receptores beta sobre los alfa, parece ser un fármaco útil en la hipertensión arterial sistémica que cursa con gasto cardíaco elevado.
- 3.-A diferencia de otros fármacos no requiere titulación, vigilancia especial, es de efecto duradero y casi sin efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Kaplan N. Hipertensión Clínica. El Manual Moderno. México, 1980. p. 179-198.
- 2.-Johnson CC. The actions and toxicity of sodium nitroprusside. Arch Int Pharmacodyn Ther 1929; 35:480.
- 3.-Da vies DW, Kadar K. A sudden death associated with sodium nitroprusside in anesthesia. Canad Anesth Soc J 1975;22(5): 547.
- 4.-Cecace L, Thomas T. Treatment of hypertensive emergencies with sodium nitroprusside. Drug Ynt'l Clin Pharm 1970; 4:187
- 5.-Page TH. Cardiovascular action of nitroprusside in hypertensive patients. Circulation 1955; 11:188.
- 6.-Lazarus A, Barlow P, Norman G. Fatal doses of poisoning with sodium nitroprusside. Brit Med J 1941; 2:407.
- 7.-Gifford RW. Hypertensive emergencies and their treatment. Med Clin N Amer 1961; 45:44.
- 8.-Ahearn DJ, Grim CE. Treatment of malignant hypertension with sodium nitroprusside. Arch Inter Med 1974; 133:187.
- 9.-Cohn J, Franciosa J. Vasodilatador therapy of cardiac failure. N Engl J Med 1977; 297(5):254.
- 10.-Chrysaent SG, Frohlich ED. Side effects of antihypertensive drugs. Amer Fam Physician 1974; 9(1):99.
- 11.-Mani MK. Nitroprusside revisited . Brit Med J 1971;3:407.
- 12.-Dranov J, Skyler JS, Gunnells JC. Malignant hypertension . Arch Int Med 1974; 133:794.

- 13.-Nussar DA, Wang RI. Review of recently introduced drugs. Drug Therapy 1974; 4(6):69.
- 14.-Miller WE, Gifford RW, Humprey DC. Management of severe hypertension with intravenous injections of diazoxide. Am J Cardiol 1969; 24:870.
- 15.-Drug Commentary Dept. of Drug. Evaluation of diazoxide (Hyperstat IV). JAMA 1973; 224(10):1422.
- 16.-Vidt DG, Diazoxide for hypertensive crisis. American Family Physician 1975; 11(5):128.
- 17.-Finnerty FA. Hypertensive encephalopathy. Amer J Med 1972; 52:672.
- 18.-Koch-Weser J. Drug therapy:diazoxide. N Engl J Med 1976; 294(23):1271.
- 19.-Feitag JJ. Manual of Medical Therapeutics. Little Brown and Company. Boston,1981. p.133-142.
- 20.-McMahon F. Management of Essential Hypertension. Futura Publishing Company INC. N.Y. 1978. p. 291-399
- 21.-Freis ED, Rose JC, Higgins TF et al. The hemodynamics effects of hypotensive drugs in man. IV 1-hydrazinotalazine. Circulation 1953;8:199.
- 22.-Ingenito A, Barrett J, Procita L. Centrally mediated peripheral hypotensive effects of reserpine and hydralazine when perfused through the isolated in situ cat brain. J Pharmacol Exp Ther:1969;170:210.
- 23.-Graves B, Barrett H, Cameron H et al. The activities of 1-hydrazinophthalazine(Ba-5968), A hypotensive agent. J Amer

Pharmacol Assoc 1951;40:559.

24.-Moyer JH. Hydralagin (Apresoline) hydrochloride pharmacological observation and clinical results in the therapy of hypertension. Arch Intern Med 1953;91:419.

25.-Judson WE, Hollander W, Wilkins RW. The effects of intravenous apresoline (hydralazine) on cardiovascular and renal functions in patients with and without congestive heart failure. Circulation 1956;31:664.

26.-Barrett W, Povalski H, Rutledge R. An hypothesis concerning the mechanism of action of hydralazine HCL. Fed Prac 1965;24:712.

27.-Antonaccio MJ. Farmacología Cardiovascular. El Manual Moderno. México, 1977. p. 112-164.

28.-Pritchard BN, Gillman PMS. The use of propranolol in the treatment of hypertension. Br Med J 1964;2(5411):725.

29.-Martin LE, Hopkins R, Bland R. Metabolism of labetalol by animals and man. Br J Clin Pharmac 1976;3(4) Suppl(3):695.

30.-Koch G. Haemodynamic effects of combined alfa and beta adrenoceptor blockade after intravenous labetalol in hypertensive patients at rest and during exercise. Br J Clin Pharmac 1976;3(4) Suppl(3):729.

31.-Kane J, Gregg I, Richards DA. A double blind trial of labetalol. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):737

32.-Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J. Labetalol in resistant hypertension. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):757.

33.-Hansson L, Hanel B. Labetalol, a new alfa and beta adrenoceptor blocking agent in hypertension. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Suppl(3):763.

34.-Pugsley DJ, Armstrong BK, Nassin MA et al. Controlled comparison of labetalol and propranolol in the management of severe hypertension. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)suppl(3):777.

35.-Joekes AM, Thompson FD. Acute haemodynamic effects of labetalol and its subsequent use as an oral hypotensive agent. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)suppl(3):789.

36.-Pearson RM, Haverd CW. Intravenous labetalol in hypertensive patients treated with beta adrenoceptor-blocking drugs. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):795.

37.-Brittain RT, Levy GP. A review of the animal pharmacology of labetalol, a combined alfa and beta adrenoceptor blocking drug. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):681.

38.-Skinner C, Gaddie J, Palmer RN. Comparison in intravenous AH 5158 (Ididomina) and propranolol in asthma. Br Med J 1975;2:59-61

39.-Andersson D, Berglund G, Hansson L. Anti-hypertensive action time of onset and effects on carbohydrate metabolism of labetalol. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):757

40.-Richards DA. Pharmacological effects of labetalol in man. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):721.

41.-Koch G. Combined alfa and beta adrenoceptor blockade with oral labetalol in hypertensive patients with reference to haemodynamic effects at rest and during exercise. Br J Clin Pharmac 3(4)Suppl(3):729.

42.-Rønne -Rasmussen JO, Andersen GS, Bowal Hensen N et al. Acute effect of intravenous labetalol in the treatment of systemic ar-

- terial hypertension. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3):805.
- 43.-Bollil P, Waal-Manning AJ, Wood AJ et al. Experience with labetalol hypertension. Br J Clin Pharmac 1976;3(4)Suppl(3): 765.
- 44.-Goldberg HS, Rabson J. Control of cardiac output by systemic vessels: Circulatory adjustments to acute and chronic respiratory failure and the effect of therapeutic interventions. The Amer. J of Cardiol 1981;47:696.
- 45.-Eich R. A haemodynamics in labile hypertension: follow Up Study. Circulation 1966;34:299-307.
- 46.-Lund-Johansen P. Haemodynamic alterations in hypertension spontaneous changes and effects of drug therapy: a review. Acta Med Scand 1977;Suppl(603):1-14.
- 47.-Nestel PJ. Blood pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension. Lancet 1969;1:692-694.
- 48.-Julius S. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. Circulation 1971;44: 413-418.
- 49.-Frohlich ED. Physiological comparison of labile and essential hypertension. Circ Res 1970;27(suppl 1):55-69.