

11227
8
rey



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ISOSORBIDE
EN AEROSOL E ISOSORBIDE TABLETAS
SUBLINGUALES EN DOLOR PRECORDIAL
ANGINOSO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :

DR. JORGE ENRIQUE ASTIAZARAN ORCI



ISSSTE

MEXICO, D. F.

ENERO DE 1991



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.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	5
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.....	7
RESULTADOS.....	8
TABLAS.....	10
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFIA.....	17

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio comparativo para evaluar el tiempo en segundos en que desaparece el dolor precordial anginoso en dos grupos de pacientes, utilizando el grupo I Isosorbide tabletas sublinguales y en el grupo II Isosorbide en aerosol. Se estudiaron a veinticinco pacientes con una edad promedio de 62 años, cinco de los cuales fueron eliminados para el cálculo estadístico. A nueve pacientes se les ministró la presentación sublingual y a once en aerosol, midiéndose el tiempo en segundos en que desaparecía el dolor. En el primer grupo el tiempo promedio en desaparecer el dolor fue de 167 segundos mientras que en el segundo grupo de 108 segundos. La diferencia de tiempo no fue estadísticamente significativa, obteniéndose una $p > 0.05$ de ANOVA y una $p > 0.11$ de Mann Whitney, por lo que se concluye que el Isosorbide en aerosol no tiene mayor ventaja para yugular las crisis anginosas, en comparación con Isosorbide tabletas sublinguales.

INTRODUCCION

La angina de pecho es el principal sintoma de la cardiopatía isquémica. Tanto la forma típica como la variante de angina de pecho se manifiestan por dolor retroesternal repentino, severo y opresivo, que a menudo irradia al hombro del mismo lado. (1,2) En la angina típica el dolor aparece con el esfuerzo y puede ser recurrente durante años. Los ataques anginosos son probablemente el resultado de una isquemia temporal del miocardio, es decir que el flujo sanguíneo es inadecuado para mantener la oxigenación, nutrición y remoción de los metabolitos. (3,4)

La estrategia para el alivio farmacológico de la angina típica se basa en la mejoría del balance entre la entrega y la utilización de oxígeno por el miocardio. Numerosas drogas se han utilizado para tratar la angina, pero la evaluación rigurosa de las mismas ha revelado que pocas eran más efectivas que un placebo. En realidad se ha observado que los placebos alivian los síntomas hasta en el 50% de los pacientes con angina de pecho. (5,6)

Los nitratos orgánicos se han utilizado para la angina de pecho desde el año de 1846 en que Sobrero sintetizó por primera vez la nitroglicerina y observó que una pequeña cantidad de esa sustancia oleosa colocada sobre la lengua, producía una intensa cefalea. La observación empírica de que los nitratos orgánicos podían usarse sin peligros para el

alivio rápido y notable de los síntomas de angor, condujo a su aceptación general por parte de la profesión médica. (7)

La utilización de los nitratos a nivel mundial ha ido en aumento debido a sus múltiples indicaciones para su uso en varias patologías cardiovasculares: angina de pecho crónica estable, angina inestable, las complicaciones del infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica, así como la hipertensión arterial sistólica durante las intervenciones quirúrgicas. (8) La acción dominante de los nitratos es por un efecto directo sobre el músculo liso vascular, produciendo vasodilatación de venas y arterias. (9,10) Estos compuestos reducen el trabajo miocárdico, al disminuir la presión arterial sistólica, la resistencia vascular periférica y reduciendo las dimensiones intracardiacas. Así mismo tienen un efecto potente sobre la precarga cardíaca como resultado de la vasodilatación sistémica; ejercen un efecto directo sobre la circulación coronaria, incluyendo a sus colaterales, así como una dilatación directa sobre estenosis ateroscleróticas. Todas las acciones anteriores juegan un papel importante para aliviar la isquemia miocárdica y por ende disminuir o eliminar el dolor precordial anginoso. (11,12,13,14)

En la actualidad los nitratos orgánicos se encuentran disponibles en una gran variedad de presentaciones: tabletas sublinguales, bucales y orales, cápsulas, cremas, linimentos,

parches, cintas, aerosoles y soluciones intravenosas. Debido a la reciente puesta en el mercado de la presentación de Isosorbide en aerosol, y a la poca literatura comparativa entre esta forma y las tradicionales tabletas sublinguales, decidimos realizar un estudio en pacientes con dolor precordial anginoso que se presentaran en Urgencias Adultos del Hospital Regional 20 de Noviembre del ISSSTE, para evaluar si existen mayores ventajas al utilizar esta nueva presentación en aerosol, en lo que respecta: la rapidez en su tiempo de acción de aliviar el dolor precordial anginoso, requerimientos de dosis adicionales, posibilidad de efecto placebo por la innovación del tipo de presentación, y finalmente efectos secundarios.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a veinticinco pacientes (19 masculinos, 6 femeninos con edad promedio de 62 años) los cuales se presentaron en la unidad de Urgencias Adultos del Hospital Regional 20 de Noviembre, en el periodo de tiempo comprendido entre el 21 de agosto de 1990 y el 21 de noviembre de 1990, y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de treinta años, tener el antecedente de cardiopatía isquémica previamente diagnosticada, presentar dolor precordial tipo anginoso desencadenado por esfuerzo o sin factores desencadenantes, con una duración menor de 60 minutos. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que no tuvieran antecedente diagnóstico de cardiopatía isquémica, hipersensibilidad al fármaco o hipotensión arterial (sistólica igual o menor de 90 mm Hg). Los pacientes se distribuyeron en dos grupos conforme a su número de presentación a la sala de urgencias; en donde fueron recibidos y tratados por médicos residentes del segundo y/o tercer año de Medicina Interna. Se integraron en el grupo I, a los pacientes con números nones de presentación, y en el grupo II a los pares, aplicándoseles a los primeros una tableta de Isosorbide (ISOBID) 5 mg por vía sublingual y a los segundos dos aspersiones de Isosorbide (ISOKET) 2.5 mg . Previamente a la ministración de los medicamentos señalados, se realizó un breve interrogatorio, toma de signos vitales y

Exploración del sistema cardiopulmonar; posteriormente se aplicó el fármaco y se tomó el tiempo en segundos -por medio de un cronometro- en que desaparecía el dolor precordial, anotándose si requirió dosis adicionales en caso de no ceder el dolor a los cinco minutos, y los efectos secundarios (cefalea, taquicardia, hipotensión arterial).

Todos los datos recabados fueron transcritos a una cédula de recolección de datos (la cual se anexa).

Se realizaron mediciones de estadística descriptiva de tendencia central como media, mediana, de variación, y análisis de varianza y prueba de Mann Whitney.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

ISOSORBIDE AEROSOL VS. ISOSORBIDE S.L.

NOMBRE _____ SEXO _____ EDAD _____

DOMICILIO _____

OCCUPACION _____ ESTADO CIVIL _____

ANTECEDENTES M.F.: CARDIOP. ISQ _____ HIPERT. ARTERIAL _____ D.M. _____

ANTECEDENTES PERSONALES: SEDENTARISMO _____ PERSONALIDAD TIPO A _____

HIPERT. ARTERIAL _____ HIPERCOLESTEROLEMIA _____ D.M. _____

OBESIDAD _____ TABAQUISMO _____ ALCOHOLISMO _____

FECHA DX. CARDIOPAT. ISQUEMICA: _____ EPISODIOS DE ANGOR POR MES _____

HOSPITALIZACIONES _____

MDICAMENTOS _____

HORA DE INICIO DEL DOLOR _____ CARACTERISTICAS: ESFUERZO _____

IRRADIACION _____ DISNEA _____ DIAFORESIS _____ NAUSEA _____

VOMITO _____ SENSACION DE HICCION _____ SENSACION DE EVACUAR _____

SENSACION DE MUERTE _____ UTRUS _____

HR. LLEGADA _____ SIGNOS VITALES: TA _____ FC _____ FR _____

EF CARDIOLOG: PRECORDIO _____ PULM _____

ISOSORBIDE EN AEROSOL _____ ISOSORBIDE TABSSL _____

TIEMPO EN SEGS EN CEDER EL DOLOR _____

REQUIRIO NUEVAS DC SIS _____ CUANTAS _____ REQUIRIO OTROS MEDS _____

EFFECTOS SECUNDARIOS _____

NOMBRE DEL INVESTIGADOR _____

México, Df. A _____ de 1990.

RESULTADOS

De los veinticinco pacientes estudiados, hubo la necesidad de eliminar a cinco de ellos debido a que el dolor precordial no cedió después de 30 minutos y la aplicación de tres dosis adicionales de Isosorbide en la presentación correspondiente (tres pacientes del grupo I - Isosorbide sublingual - y dos del grupo II - Isosorbide aerosol -), estos pacientes requirieron agregar Meperidina IV y ameritaron ser ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva por angor inestable; por lo que no se incluyeron para el cálculo estadístico y solo consideraremos para ello a 20 pacientes (14 masculinos y 6 femeninos), los cuales cuentan con antecedentes médicos importantes que se son señalados en tablas anexas.

En los pacientes del grupo I, se obtuvo alivio del dolor precordial en un promedio de 166.7 segundos, con un rango de 240 segundos (60 segs de mínima y 300 segs de máxima), con una varianza de 77.9 y una desviación estándar de 88.2

En los pacientes del grupo II, el dolor desapareció en un promedio de 108.18 segundos, con un rango de 210 segundos (30 segs de mínima y 240 segs de máxima) con una varianza de 44.2 y una desviación estándar de 66.5.

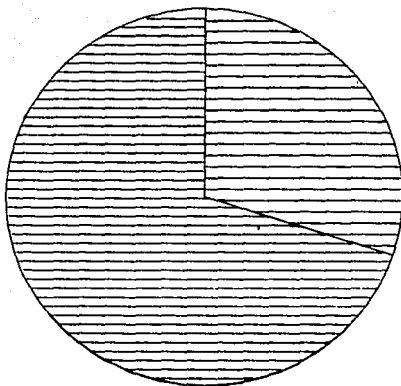
Al realizarse el análisis de varianza se obtuvo una $p > 0.05$ por lo que no fue estadísticamente significativa la diferencia.

Debido a que se trataba de una muestra pequeña, realizamos la

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

prueba de Mann Whitney, obteniéndose una $p > 0.11$, que tampoco tuvo significancia estadística.

Solo los pacientes eliminados del estudio requirieron dosis adicionales del medicamento, y dos de estos pacientes - uno de cada grupo -, presentaron como efectos secundarios una cefalea leve.



NUMERO DE PACIENTES SEGUN SEXO

MASCULINOS : 14

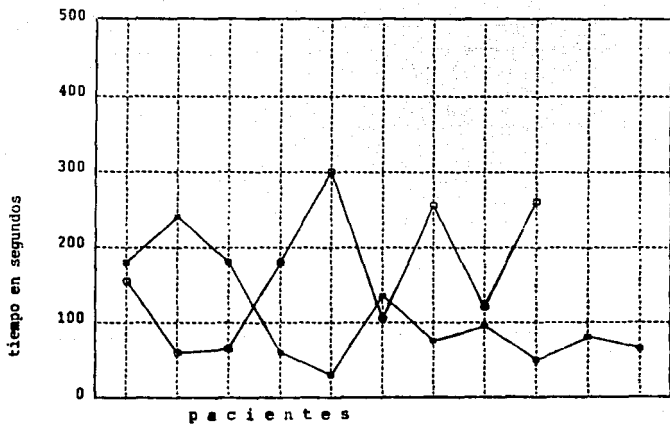
FEMENINOS : 6

GRUPO I
(Isosorbide sublingual)

#	SENO	EDAD	ANTECEDENTES
1	F	69	HAS
2	M	67	HAS, TABAQUISMO
3	M	72	HAS, TABAQUISMO
4	F	50	HAS, OBESIDAD
5	M	63	OBESIDAD, TAB.
6	F	78	OBESIDAD, TAB.
7	M	39	TAB, HIPERCOL.
8	F	68	HAS, OBESIDAD.
9	M	67	DIABETES

GRUPO II
(Isosorbide en aerosol)

#	SEXO	EDAD	ANTECEDENTES
1	M	79	HAS
2	M	44	OBEESIDAD, TAB.
3	M	55	HAS
4	M	69	-----
5	M	52	HAS, DIABETES
6	M	86	HAS
7	F	64	TABAQUISMO
8	M	38	HIPERCOL. DIAB.
9	M	80	TABAQUISMO
10	M	61	HIPERCOLESTEROLEMIA.
11	M	71	TABAQUISMO
12	F	50	HAS



GRUPO I ISOSORBIDE TABS S₂L₂

GRUPO II ISOSORBIDE EN AEROSOL

p > .05

DISCUSION

A pesar de lo que informa la literatura médica mundial con respecto al dinitrato de isosorbide en su presentación en aerosol, mencionándose que alivia el dolor anginoso dos veces más rápido que la presentación en tabletas sublinguales, nosotros solo encontramos una diferencia en promedio de 58 segundos de mayor rapidez el efecto, que se traduce a un 46% de más rápido el efecto del aerosol con respecto a las tabletas sublinguales, en comparación con más del 100% que refieren otros trabajos. Esto a pesar de que se considera que la ministración de tabletas sublinguales como el método convencional que alivia el dolor precordial anginoso en el menor tiempo posible, pero cuyo efecto no es inmediato y tiene ciertas limitaciones. ya que al aplicarse las tabletas por la vía sublingual, los nitratos obtienen un nivel plasmático pico a los dos minutos después de disolverse y el tiempo de disolución de la tableta varía de paciente en paciente, e intervienen ciertos factores como la hidratación de la cavidad oral y la temperatura del medio ambiente; a diferencia de la presentación en aerosol en que la absorción debería ser inmediata y obtener niveles plasmáticos a un menor tiempo y por tanto el efecto de alivio de dolor más rápido.

Así mismo habíamos considerado como factor placebo el utilizar el aerosol, por la novedad del procedimiento de

eficaz dos aspersiones en la cavidad oral, que esperabamos fijaría la atención del paciente y por tanto una sensación de alivio del dolor, debido a que como menciona la literatura médica, los placebos alivian el dolor hasta en un 50% de los casos.

Consideramos que a pesar de apreciarse una ligera diferencia mayor en cuanto a rapidez del efecto del Isosorbide en aerosol, estadísticamente no fué significativa, a pesar de haberse realizado una prueba específica para muestras pequeñas como es nuestro caso; por lo que descartamos nuestra hipótesis que planteaba a la forma en aerosol como un medicamento superior por su efecto de mayor rapidez de acción.

Se puede afirmar que si desaparece el dolor con menor dosis de Isosorbide, puesto que las tabletas sublinguales contienen 5 mg y cada aspersión del aerosol equivale a 1.25 mg y en nuestro estudio se aplicó una tabletas sublingual de 5 mg. y dos aspersiones que equivale a 2.5 mg.

CONCLUSIONES

1. EL ISOKET (DINITRATO DE ISOSORBIDE EN AEROSOL) NO DESAPARECE EL DOLOR PRECORDIAL ANGINOSO EN FORMA MAS RAPIDA EN COMPARACION CON ISORBID (DINITRATO DE ISOSORBIDE TABLETAS SUBLINGUALES), DESDE EL PUNTO DE VISTA DE SIGNIFICADO ESTADISTICO.

2. DADO QUE NUESTRA MUESTRA FUE PEQUEAA, ESTE ESTUDIO SERIA UNA PAUTA PARA TRABAJOS POSTERIORES CON UN MAYOR NUMERO DE PACIENTES.

3. DESDE EL PUNTO DE VISTA INSTITUCIONAL EL COSTO-BENEFICIO NO JUSTIFICA EL USO DE LA PRESENTACION EN AEROSOL, YA QUE SU PRECIO ES ELEVADO, Y LA DIFERENCIA EN CUANTO A MAYOR RAPIDEZ DEL EFECTO ES MENOR AL 50% CON RESPECTO A LAS TABLETAS SUBLINGUALES.

BIBLIOGRAFIA

1. Bowman WC, Rand MK: Farmacología bases bioquímicas y fisiológicas. 2da edición. 27.31-27.32. Ed. Interamericana, México 1985.
2. Marmor A, Schneeweiss A, Plich M, Blondheim D. Isosorbide dinitrate oral spray in acute exacerbation of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Card 1987 May 1, 59(12):1199-2000.
3. Marmor A: Comparative evaluation of a new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. Am J Card, 1990 Jun 4, 65(21):43J-45J.
4. Saito M, Fukami K, Sumiyashi T, Haze K, Hiaseri K: Effect of isosorbide spray on central hemodynamics. Comparison with sublingual trinitrate and sublingual isosorbide dinitrate. Arzneimittelforschung 1984;34(6):707-709.
5. Aaryen M, Soininen K: Antianginal effect of isosorbide dinitrate spray in patients with exercise-induced stable angina. Journal of Inter. Med. Research, 1986, 14(6):303-305.
6. Marmor A, Klein R: Prevention of creatine kinase-MB release in coronary artery disease and pacing-induced myocardial ischemia by isosorbide dinitrate spray. Am J Card, 1990 Jun 4, 65(21):39J-42J.
7. Abrams J: Pharmacology of nitroglycerin and long acting nitrates. Am J Card 1985, Jul 10;56(2):12A-18A.
8. Jonsson VE: Various administration forms of nitrates and their possibilities. Drugs 1987;33 Suppl 4:23-31.
9. Abrams J: Nitroglycerin and the organic nitrates. Choosing the method of administration. Drugs 1987 Sep;34(30):391-403.

10. Raisin LH, Landau E, Darawshi A: More rapid relief of pain with sublingual tablets and with isosorbide isosorbide oral spray in elderly patients with angina pectoris. Am J Card 1988 Mar 25;61(9):2E-3E.
11. Klein R, Sharir T: A dose-finding study of the hemodynamic effect of isosorbide dinitrate spray in congestive heart failure. Am J Card, 1990 Jun 4, 65(21):39J-42J.
12. Hrdina R, Grossman V: Comparison of the hypotensive effects of nitroglycerin and isosorbide dinitrate. Cas Lek Cosk 1985 Sep 27, 124(38-39):1210-1213.
13. Wildfeuer A, Laufen H, Leitold M: Pharmacology of isosorbide dinitrate after transdermal application. Arzneimittelforschung 1985, 35(8):1289-1299.
14. Marchionni N, Di Bari M: Isosorbide dinitrate spray: A comparative pharmacodynamic study with sublingual preparations in patients with chronic cardiac insufficiency. Cardiologia, 1988 May;33(5):505-509.