

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable
<b>Institución que lo solicita:</b>	Hospital Regional "Daniel Alcides Carrión" – Junín
<b>Indicación específica:</b>	Crisis hipertensiva
<b>Número de casos anuales:</b>	180 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales</u></b> Medicamento – de eficacia y seguridad demostrada – para cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional.</p> <p><b><u>Criterios complementarios</u></b> No específica</p>

<b>Medicamento solicitado:</b>	Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
<b>Indicación específica:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crisis hipertensiva.</li> <li>- Enfermedades cerebrovasculares agudas.</li> <li>- Hipertensión cardiorrenal maligna.</li> </ul>
<b>Número de casos anuales:</b>	8000 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales</u></b> Medicamento – de eficacia y seguridad demostrada – para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><b><u>Criterios complementarios</u></b> Conveniencia: Rápida reducción y control de la presión arterial ante una emergencia hipertensiva.</p>

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Enalaprilat
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Nitroprusiato sódico 50mg inyectable

<sup>1</sup>SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Enero 2018.

<sup>2</sup>Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Enero 2018.



### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con emergencias/urgencias hipertensivas el uso de enalaprilat 1.25mg/mL inyectable es más eficaz y seguro que el tratamiento con las alternativas del PNUME?

<b>P</b>	Pacientes adultos con emergencias/urgencias hipertensivas
<b>I</b>	Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable
<b>C</b>	Alternativas del PNUME
<b>O</b>	Eficacia, seguridad

#### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

##### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

##### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** la búsqueda sistemática fue realizada hasta noviembre del 2017

##### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(enalaprilat[MeSH Terms]) OR ("Enalapril"[Mesh] AND ("Infusions, Intravenous"[Mesh] OR "Administration, Intravenous"[Mesh] OR "Injections, Intravenous"[Mesh] ))	Items: 1 to 20 of 852 Systematic Reviews: items 01 Meta-Analysis: items 00 Clinical Trial, Phase IV: items 00 Controlled Clinical Trial: items 93 Comparative Study: items 167 Observational Study: items 00
Medline/Pubmed	((((enalaprilat[MeSH Terms]) OR mk422[MeSH Terms]) OR intravenous vasodilators[MeSH Terms])) AND	Items: 10
Medline/Pubmed	systematic[sb] AND (enalaprilat)	Items: 04

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Una emergencia hipertensiva es cuando se presenta presión arterial elevada (generalmente presión arterial sistólica >210mmHg y diastólica >130mmHg) con rápido deterioro de la función de los órganos vitales, lo cual conduce a la aparición de síntomas, como encefalopatía, retinopatía, isquemia miocárdica o insuficiencia renal. El valor absoluto de la presión arterial no es tan vital como la presencia de daño agudo del órgano blanco<sup>4</sup>.

La prevalencia mundial de hipertensión rodea el 26%, lo que suma un total de 1000 millones de personas. De estas personas, del 1% al 2% presentarán una crisis hipertensiva en algún momento de su vida. Los hombres tienen más probabilidades de presentar una emergencia hipertensiva que las mujeres. La emergencia hipertensiva también es más común en los pacientes de edad avanzada y en las personas de raza negra. En los EE. UU., el 30% de las personas padecen hipertensión; la falta de seguro o un médico de atención primaria y la no adherencia al tratamiento generan una predisposición a padecer una emergencia hipertensiva. A medida que envejecen las poblaciones, se prevé un aumento de la prevalencia de hipertensión y, por lo tanto, de emergencias hipertensivas<sup>5</sup>.

#### V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO<sup>6</sup>

##### a. FARMACODINAMIA

Es un inhibidor competitivo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); previene la conversión de angiotensina I a angiotensina II, un potente vasoconstrictor; resulta en niveles más bajos de angiotensina II que causa un aumento en la actividad de renina en plasma y una reducción en la secreción de aldosterona.

##### b. FARMACOCINÉTICA

*Inicio de acción:* IV ≤ 15 minutos; efecto pico IV 1-4 horas.

*Duración:* IV ≈6 horas (dosis dependiente).

*Unión a proteína:* ≈ 50%

*Vida media de eliminación:* neonatos (n=3; PNA: 10-19 días): 11.9 horas (rango 5.9 – 15.6 horas); niños (n≤ 6.5 años de edad (n=11); adultos: ≈35 horas.

*Excreción:* Orina (>90% medicamentos sin cambio); heces (pequeñas cantidades).

<sup>4</sup> Hypertensive crisis - Principles of management of rheumatoid arthritis. DynaMedpoweredbyEBSCOhost® [Enlínea]. [Fecha de consulta: Noviembre2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>5</sup> Hypertensive crisis - Principles of management of rheumatoid arthritis. DynaMedpoweredbyEBSCOhost® [Enlínea]. [Fecha de consulta: Noviembre2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>6</sup> Enalaprilat (intravenous): Drug information,UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

### c. POSOLOGÍA

**Falla cardíaca:** evitar la administración IV en pacientes con falla cardíaca inestable o aquellos que sufren infarto agudo de miocardio.

**Hipertensión:** IV: 1.25mg/dosis, administrado durante 5 minutos cada 6 horas; dosis de hasta 5mg/dosis cada 6 horas han sido toleradas por hasta 36 horas. *Nota:* si los pacientes reciben concomitantemente terapia diurética, iniciar con 0.625mg iv en 5 minutos; si el efecto no es adecuado después de 1 hora, repetir la dosis y administrar 1.25mg en intervalos de 6 horas, si es adecuado, administrar 0.625mg iv cada 6 horas.

**Conversion de enalaprilat IV a enalapril oral:** si no recibe diuréticos concomitantemente, iniciar enalapril 5mg una vez al día; si recibe concomitantemente diureticos y responden a enalaprilat 0.625mg IV cada 6 horas, iniciar con enalapril 2.5mg una vez al día; titular posteriormente si es necesario.

**Dosis en insuficiencia renal:**

**Adultos:**  $\text{ClCr} > 30\text{mL/min}$ : no es necesario ajustar dosis.  $\text{ClCr} \leq 30\text{mL/min}$ : iniciar con 0.625mg; si después de 1 hora la respuesta clínica es insatisfactoria, puede repetir. Puede luego administrar 1.25mg cada 6 horas. **Hemodiálisis intermitente (IHD):** moderadamente dializable (20% a 50%): iniciar 0.625mg IV en un periodo de 5-60 minutos (infusión de 60 minutos).

**Conversion de enalaprilat iv a enalapril oral:**  $\text{ClCr} > 50\text{mL/min}$ : no es necesario ajuste de dosis.  $\text{ClCr} 10\text{-}50\text{mL/min}$ : administrar 50% a 100% de la dosis usual.  $\text{ClCr} < 10\text{mL/min}$ : administrar 25% a 50% de la dosis usual. Diálisis peritoneal: administrar 25% a 50% de la dosis usual; no es necesario dosis suplementarios, aunque se produce cierta eliminación del medicamento.

**Dosis en insuficiencia hepática:** no es necesario ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**UpToDate:** Realiza las siguientes recomendaciones:

INDICACION	RECOMENDACION
Evaluación y tratamiento de emergencias hipertensivas en adultos <sup>7</sup>	<p><b>Enfoque general de la terapia:</b></p> <p>La terapia óptima, incluyendo la elección del agente y el objetivo de la presión arterial, varía de acuerdo a la emergencia hipertensiva específica.</p> <p>En general, no es aconsejable bajar la presión sanguínea demasiado rápido o demasiado, ya que el daño isquémico puede ocurrir en lechos vasculares que se han acostumbrado a un mayor nivel de presión arterial (es decir, autorregulación). Para la mayoría de las emergencias hipertensivas, la presión arterial media debe reducirse gradualmente en aproximadamente 10 a 20 por ciento en la primera hora y en 5 a 15 por ciento adicional en las próximas 23 horas.</p> <p>Las principales excepciones para la reducción gradual de la presión sanguínea en el primer día son:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La fase aguda de un stroke isquémico. La presión arterial por lo general no se reduce a menos que sea <math>\geq 185/110\text{mmHg}</math> en pacientes que son candidatos para la terapia de reperfusión o <math>\geq 220/120\text{mmHg}</math> en pacientes quienes no son candidatos para terapia de reperfusión.</li><li>- Disección aórtica aguda: La presión arterial sistólica se reduce rápidamente a un objetivo de 100 a 120mmHg (que se alcanzará en 20 minutos).</li><li>- Hipertension intracerebral.</li></ul> <p>Después de un período adecuado (a menudo de 8 a 24 horas) de control de la</p>

<sup>7</sup> Elliot W., Varon J., A Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



INDICACION	RECOMENDACION
	<p>presión arterial, generalmente se administran medicamentos orales y la terapia intravenosa inicial es disminuida y se interrumpe.</p> <p><b>Emergencia neurológicas:</b> hipertensión grave con signos o síntomas neurológicos agudos o síntomas, generalmente es el escenario clínico más complicado y difícil, ya que el diagnóstico diferencial incluye condiciones variadas que tienen tratamientos dispares, solo algunas de las cuales implican habitualmente la disminución de la presión arterial:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Stroke isquémico:</b> pacientes con stroke isquémico agudo en evolución a menudo no reciben medicamentos antihipertensivos a menos que sean candidatos para el activador del plasminógeno tisular y su presión arterial inicial sea <math>\geq 185/110</math>mmHg o si su presión sanguínea inicial es <math>\geq 220/120</math>mmHg, incluso si no son candidatos para la terapia de reperfusión.</li><li>- <b>Stroke hemorrágico:</b> manejo de presión sanguínea en pacientes con hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea es complicado por riesgos competitivos (ejemplo reduciendo la perfusión cerebral) y beneficios (ejemplo reduciendo el sangrado adicional). Un ensayo internacional que incluyó 2839 sujetos con inicio de síntomas menor a seis horas antes de la presentación y una presión arterial inicial de 150 a 200mmHg encontró que reducir la presión arterial (en una hora) a <math>&lt;140</math>mmHg era seguro y produjo beneficios no significativos en la muerte y discapacidad mayor. Las guías de los Estados Unidos indican que se debe administrar terapia para reducir la presión arterial en este entorno si no hay contraindicaciones. Labetalol y nicardipino son los fármacos intravenosos más frecuentemente usados como agentes de primera línea, aunque las drogas de acción corta podrían ser más beneficiosas.</li><li>- <b>Trauma craneal:</b> el trauma craneal con incremento de la presión intracraneal puede producir elevaciones severas en la presión sanguínea. La hipertensión es usualmente tratada en este contexto solo si la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal) es <math>&gt;120</math>mm Hg y la presión intracraneal es <math>&gt;20</math>mmHg.</li><li>- <b>Encefalopatía hipertensiva:</b> en contraste al stroke y trauma craneal, los signos y síntomas de encefalopatía hipertensiva (ejemplo cefalea, confusión, náuseas, vómitos) usualmente disminuyen después de bajar la presión sanguínea. De hecho, la encefalopatía hipertensiva es con mayor frecuencia un diagnóstico de exclusión, confirmado retrospectivamente cuando el estado mental mejora después que la presión arterial se reduce al rango de autorregulación. Por lo tanto, a los pacientes con sospecha de encefalopatía hipertensiva se les debe bajar la presión arterial aproximadamente entre un 10 y un 20 por ciento durante la primera hora de tratamiento. Sin embargo, la reducción adicional debe ser gradual de manera que, en comparación con la presión arterial inicial en la presentación, la presión es reducida en no más del 25% al final del primer día de tratamiento. <b>Las drogas comúnmente usadas en este contexto son clevidipino, nicardipino, fenoldopam y nitroprusiato.</b></li></ul> <p><b>Emergencias cardiacas:</b> las causas más comunes de emergencias cardiacas asociadas con elevación severa de la presión sanguínea son disfunción ventricular izquierda aguda con edema pulmonar y síndrome coronario agudo (incluyendo infarto agudo de miocardio).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Insuficiencia cardiaca aguda:</b> pacientes con disfunción ventricular izquierda aguda y edema pulmonar deberían usualmente recibir <b>diuréticos de ASA</b>. Un vasodilatador fácilmente valorable (ejemplo, <b>nitroprusiato de sodio, nitroglicerina</b>) es frecuentemente adicionado para reducir la post carga. Las drogas que incrementan el trabajo cardiaco (ejemplo hidralazina) o disminuyen de manera aguda la contractilidad cardiaca (ejemplo labetalol u otros beta bloqueadores) deberían ser evitados. El objetivo de esta terapia es mejora de la insuficiencia cardiaca y mejora en edema pulmonar, que a menudo se puede lograr con una reducción de 10 a 15 por ciento en la</li></ul>



INDICACION	RECOMENDACION
	<p>presión arterial.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Síndrome coronario agudo:</b> hipertensión severa asociada con un síndrome coronario agudo (incluyendo infarto agudo de miocardio) es apropiadamente tratado con fármacos intravenosos como <b>nitroglicerina, clevidipino, nicardipino o esmolol</b> para reducir isquemia coronaria subyacente y/o incremento del consumo de oxígeno en el miocardio y para mejorar el pronóstico.</li></ul> <p><b>Emergencia vascular:</b> emergencias vasculares incluyen disección aguda de la aorta e hipertensión severa en pacientes que se han sometido recientemente a cirugía vascular.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Disección Aguda de la Aorta:</b> pacientes con disección aguda de la aorta son tratados rápidamente para reducir la presión sanguínea para lograr un objetivo sistólico de 100 a 120mmHg dentro de los 20 minutos de diagnóstico, aunque este objetivo no se basa en pruebas de ensayos clínicos. Primero se administra un <b>betabloqueador intravenoso es (usualmente esmolol, pero labetalol, propranolol, y metoprolol también pueden ser usados)</b> para reducir la frecuencia cardíaca debajo de 60 latidos por minuto y la tensión en la pared aórtica. Además, típicamente se requiere un <b>vasodilatador (a menudo nitroprusiato o clevidipino)</b> para alcanzar rápidamente la presión arterial objetivo.</li><li>- <b>Hipertensión severa en pacientes con cirugía vascular reciente:</b> elevaciones severas de presión sanguínea pueden amenazar las líneas de sutura y, por lo tanto, tales pacientes a menudo son tratados con agentes antihipertensivos intravenosos de acción rápida en un entorno de unidad de cuidados intensivos. Aunque esta es una práctica común, no hay estudios controlados que hayan demostrado el beneficio de esta intervención.</li></ul> <p><b>Emergencia renal:</b> hipertensión severa podría ocasionalmente causar lesión aguda a los riñones (nefroesclerosis hipertensiva aguda, formalmente llamada "nefroesclerosis maligna"). Esta condición es caracterizada por hematuria (usualmente hematuria microscópica, puede ser encontrada en aproximadamente 75% de pacientes con emergencias hipertensivas) y una creatinina sérica elevada. Es importante determinar si estos hallazgos son recientes o no, ya que pueden ser anteriores a la elevación de la presión arterial severa en algunos pacientes.</p> <p>La terapia antihipertensiva a menudo conduce a un empeoramiento de la función renal, que a veces requiere diálisis, aunque esta reducción en la función renal puede superarse con el control de la presión arterial a largo plazo.</p> <p><b>Fenoldopam</b> esta asociado con una mejora temporal en la función renal y es un agente antihipertensivo en paciente con emergencia hipertensiva renal.</p> <p><b>Hiperactividad simpática que resulta en Emergencias Hipertensivas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- El abandono de agente antihipertensivo de acción corta (especialmente clonidina, propranolol, u otros beta bloqueadores) puede estar asociado con hipertensión severa y pueden simular los signos y síntomas de feocromocitoma. Típicamente, reinstitución de la droga recientemente discontinuada podría bajar la presión sanguínea. Clonidina oral comenzará a bajar la presión arterial en una hora, sin embargo, algunos beta bloqueadores toman un largo tiempo para bajar la presión arterial y, por lo tanto, a menudo se requieren medicamentos intravenosos de acción corta mientras se espera que el bloqueador beta reinstituido logre un efecto.</li><li>- La ingestión de agentes simpatomiméticos (ejemplo alimentos que contienen tiramina en pacientes quienes toman inhibidores monoaminooxidasa de manera crónica, compuestos similares a la anfetamina, cocaína, etc) pueden precipitar hipertensión severa y daño de órgano blanco. Dichos pacientes pueden ser tratados con fentolamina o nitroprusiato intravenoso.</li><li>- El feocromocitoma también puede producir hipertensión severa y daño de</li></ul>



INDICACION	RECOMENDACION
	<p>órgano blanco agudo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La disfunción autonómica severa (ejemplo Guillian-Barre y síndrome Shy-Drager o lesión aguda de médula espinal) esta ocasionalmente asociado con emergencia hipertensiva. Dichos pacientes pueden ser tratados con <b>fenolamina, nitroprusiato u otros agentes</b>.</li> </ul> <p><b><u>Emergencias hipertensivas durante el embarazo:</u></b> intravenoso sulfato de magnesio, metildopa, hidralazina y labetalol.</p>

### BestPractice

INDICACION	RECOMENDACIÓN
Emergencias hipertensivas <sup>8</sup>	<p><b><u>HIPERTENSION ACELERADA (MALIGNA) O ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA O HEMORRAGIA INTRACRANEAL:</u></b></p> <p><b>Aumento de la presión intracraneal o nefropatía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> labetalol 20mg vía intravenosa c/10 minutos según la respuesta, dosis total máxima 300mg o 0.5 a 2mg/min en infusión intravenosa.</li> <li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> nicardipino 5mg/h por vía intravenosa inicialmente, aumentar en incrementos de 2.5mg/h c/15 min según la respuesta, máx 15mg/h.</li> <li>- <u>Tercera línea de tratamiento:</u> fenoldopam 0.1 a 0.3 microgramos/kg/minuto por vía intravenosa inicialmente, aumentar en incrementos de 0.05 a 0.1 microgramos/kg/minuto cada 15 minutos según la respuesta, máximo 1.6 microgramos/kg/minuto.</li> </ul> <p><b>Presión intracraneal y función renal normales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> labetalol 20mg vía intravenosa c/10 minutos según la respuesta, dosis total máxima 300mg o 0.5 a 2mg/min en infusión intravenosa.</li> <li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> nitroprusiato o nicardipino; nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min; o nicardipino 5mg/h IV inicialmente, aumentar en incrementos de 2.5mg/h cada 15 min según la respuesta, máx 15mg/h.</li> <li>- <u>Tercera línea de tratamiento:</u> fenoldopam 0.1 a 0.3mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.05 a 0.1mcg/kg/min cada 15 minutos según la respuesta, máximo 1.6mcg/kg/min.</li> </ul> <p><b><u>ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO:</u></b></p> <p><b>Presión arterial sistólica (PAS) ≤ 220mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≤ 120mmHg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> observación atenta ± disminución de la presión arterial.</li> </ul> <p><b>Presión arterial sistólica (PAS) &gt;220mmHg y presión arterial diastólica (PAD) de 121 a 140mmHg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> labetalol 20mg IV c/10 min según la respuesta, dosis total máxima 300mg, o 0.5 a 2mg/min en infusión IV.</li> <li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> nicardipino; 5mg/h IV inicialmente, aumentar en incrementos de 2.5mg/h c/15 min según la respuesta, máx 15mg/h.</li> </ul> <p><b>Presión arterial diastólica (PAD) &gt;140mmHg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min.</li> </ul>

<sup>8</sup> BestPractice. Emergencias hipertensivas-[En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



INDICACION	RECOMENDACIÓN
	<p><b><u>ISQUEMIA MIOCARDICA/INFARTO DE MIOCARDIO:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Esmolol y trinitrato de glicerilo; esmolol 50-100mcg/kg/min IV; y trinitrato de glicerilo 5-100mcg/min IV; y furosemida 40-80mg IV inicialmente, aumentar según respuesta.</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Labetalol y trinitrato de glicerilo.</li><li>- <u>Tercera línea de tratamiento:</u> Nitroprusiato, 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min.</li></ul> <p><b><u>INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA O EDEMA PULMONAR</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Trinitrato de glicerilo + furosemida; trinitrato de glicerilo 5-100mcg/min IV; y furosemida 40-80mg IV inicialmente, aumentar según respuesta.</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Nitroprusiato + furosemida; nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min; y furosemida 40-80mg según respuesta.</li></ul> <p><b><u>DISECCION AORTICA</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Labetalol o esmolol. Labetalol 20mg IV c/10 min según la respuesta, dosis total máxima 300mg, o 0.5 a 2mg/min en infusión IV; o esmolol 50-100mcg/kg/min IV.</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min. Más labetalol o esmolol.</li></ul> <p><b><u>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Fenoldopam 0.1 a 0.3mcg/kg/min por IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.05 a 0.1mcg/kg/min cada 15 minutos según la respuesta, máximo 1.6mcg/kg/min.</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Nicardipino 5mg/h IV inicialmente, aumentar en incrementos de 2.5mg/h cada 15 min según la respuesta, máx 15mg/h.</li></ul> <p><b><u>ESTADO HIPERADRENERGICO</u></b></p> <p><b><u>Uso de drogas simpaticomiméticas</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Benzodiazepinas (lorazepam o diazepam).</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Fentolamina 2 – 5mg en bolo IV.</li><li>- <u>Tercera línea de tratamiento:</u> Labetalol y nitroprusiato. Labetalol 20mg IV c/10 min según la respuesta, dosis total máxima 300mg, o 0.5 a 2mg/min en infusión IV; y nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min.</li></ul> <p><b><u>Uso de drogas no simpaticomiméticas</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> Fentolamina 2 – 5mg en bolo IV.</li><li>- <u>Segunda línea de tratamiento:</u> Labetalol y nitroprusiato. Labetalol 20mg IV c/10 min según la respuesta, dosis total máxima 300mg, o 0.5 a 2mg/min en infusión IV; y nitroprusiato 0.3 a 0.5mcg/kg/min IV inicialmente, aumentar en incrementos de 0.5mcg/kg/min según la respuesta, máximo 10mcg/kg/min.</li></ul> <p><b><u>ECLAMPSIA</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Primera línea de tratamiento:</u> hidralazina, labetalol o nicardipino; adjunto sulfato de magnesio.</li></ul>



## DYNAMED

INDICACION	RECOMENDACIÓN
Crisis Hipertensiva <sup>9</sup> :	<p><b>REVISIÓN DE TRATAMIENTO:</b> Evidencia insuficiente para determinar si los fármacos antihipertensivos reducen la mortalidad o la morbilidad en pacientes con emergencias hipertensivas. <u>Urgencia hipertensiva</u> (no evidencia de daño de órgano blanco) puede ser tratada con cualquiera de: <b>Nicardipino</b> 20-40mg vo c/8-12h; <b>Captopril</b> 25mg vo c/8-12h; <b>Labetalol</b> dosis inicial de 200mg vo, luego adicionar 200-400mg dosis después de 6-12 horas si fuera necesario. <u>Emergencia hipertensiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Admitir a UCI para medicación iv y manejo de órgano lesionado.</li> <li>○ Medicación iv y dosis usada para tratar emergencias hipertensivas incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicardipino: infusión inicial 5mg/h, incrementando de 2.5mg/h c/5 min hasta un máximo de 15mg/h.</li> <li>▪ Nitroprusiato sódico 0.3-0.5mcg/kg/min, incrementado en 0.5mcg/kg/min cada pocos minutos según sea necesario hasta una dosis máxima de 10mcg/kg/min.</li> <li>▪ Labetalol: 10-20mg iv seguido de dosis en bolo de 20-80mg en intervalos de 10 minutos hasta lograr la presión arterial objetivo hasta un máximo de 300mg dosis acumulativa.</li> <li>▪ Esmolol: dosis de carga inicial de 500mcg/kg/min durante 1 minuto, luego 50-100mcg/kg/min hasta una dosis máxima de 300mcg/kg/min.</li> </ul> </li> </ul> <p>El manejo agudo de la presión arterial puede ser individualizada para el tipo específico de lesión de órgano blanco:</p> <p><b>Diseción aguda de aorta:</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Un beta bloqueador: esmolol o metoprolol</li> <li>○ Un vasodilatador: nicardipino, nitroprusiato o fenoldopam.</li> </ul> <p><b>Stroke isquémico agudo:</b> las opciones incluyen: <i>Candidatos a trombolisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Labetalol 10-20mg iv en 1-2 minutos</li> <li>○ Nicardipino infusión</li> </ul> <p><i>No Candidatos a trombolisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si la presión arterial sistólica &gt;220mmHg o la presión arterial diastólica &gt;120mmHg bajar la presión arterial aproximadamente un 15% (pero no más del 25%) durante las primeras 24 horas posteriores al inicio del stroke (AHA/ASA Clase I, Nivel C; Hipertensión Canadá Grado D); evitar la disminución excesiva de la presión arterial (Hipertensión Canadá Grado D).</li> <li>○ De lo contrario, se deben suspender los medicamentos antihipertensivos (AHA/ASA Clase I, Nivel C).</li> </ul> <p><b>Hemorragia intracerebral aguda (ICH):</b> evitar bajar la presión arterial sistólica a &lt;140mmHg en fase hiperaguda (primeras 24 horas) debido a la ausencia de beneficio (relativo al objetivo de &lt; 180mmHg) y alguna sugerencia de daño (Hipertensión Canadá Grado A). Las guías de 2015 no especifican qué medicamentos antihipertensivos; las guías anteriores de 2007 sugieren que los medicamentos potenciales incluyen (AHA/ASA Clase IIb, Nivel C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enalaprilat, esmolol, hidralazina, labetalol, nitroglicerina, nicardipino, nitroprusiato (uso con precaución de nitroprusiato podría disminuir el flujo sanguíneo cerebral mientras incrementa la presión intracraneal).</li> </ul> <p><b>Encefalopatía Hipertensiva</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Labetalol iv o nicardipino.</li> <li>○ Evitar nitroprusiato porque podría incrementar la presión intracraneal.</li> </ul>

<sup>9</sup> Hypertensive crisis - Principles of management of rheumatoid arthritis. DynaMedpoweredbyEBSCOhost® [Enlínea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



INDICACION	RECOMENDACIÓN
	<p><b>Isquemia agudo de miocardio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nitroglicerina es la droga de elección.</li> <li>○ No usar nitroglicerina si el paciente se encuentra tomando inhibidores de la fosfodiesterasa (incluyendo sildenafil, tadalafil) dentro de las últimas 48 horas.</li> <li>○ Alternativas a nitroglicerina incluyen labetalol, esmolol, clevidipino, nicardipino.</li> <li>○ Enalaprilat ha sido asociado con incremento de mortalidad cuando se administra durante las primeras 24 horas de infarto de miocardio.</li> <li>○ Nitroprusiato puede aumentar la mortalidad cuando se infunde poco después del inicio del infarto agudo de miocardio</li> </ul> <p><b>Hipertension aguda post-operatoria:</b> las opciones incluyen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Esmolol, nicardipino, clevidipino, labetalol, nitroprusiato.</li> </ul> <p><b>Edema pulmonar agudo:</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nitroglicerina o nitroprusiato.</li> </ul> <p><b>Falla renal aguda:</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicardipino, fenoldopam, clevidipino.</li> </ul> <p><b>Encefalopatía hipertensiva:</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Labetalol iv o nicardipino.</li> <li>○ Evitar nitroprusiato podría incrementar la presión intracraneal.</li> </ul> <p><b>Preeclampsia/eclampsia:</b> las opciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Labetalol, hidralazina, nifedipino.</li> <li>○ Nitroprusiato e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina están contraindicadas en pacientes embarazadas.</li> <li>○ El tratamiento usualmente también incluye sulfato de magnesio.</li> </ul>

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

**GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) (2013)<sup>10</sup>**, señala lo siguiente:

### Emergencias y Urgencias Hipertensivas:

Las emergencias hipertensivas son definidas como grandes elevaciones en la presión arterial sistólica o presión arterial diastólica (>180mmHg o >120mmHg, respectivamente) asociadas con impedimento o lesión progresiva de órganos diana, como cambios neurológicos importantes, hemorragia intracraneal, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, falla aguda ventricular izquierda, edema pulmonar agudo, disección de aorta, falla renal, o eclampsia.

El tratamiento de emergencias hipertensivas depende del tipo de órgano blanco asociado y los rangos de disminución, o la disminución extremadamente prudente, de presión arterial en stroke agudo a una pronta y agresiva reducción de la presión arterial en edema pulmonar o disección de aorta. En la mayoría de los otros casos, se sugiere que el médico induzca una pronta pero parcial disminución de la presión arterial.

<sup>10</sup> Mancia G1, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151. Epub 2013 Jun 14.

Los fármacos usados, son inicialmente intravenosos y posteriormente orales. Labetalol, nitroprusiato de sodio, nicardipino, nitratos y furosemida están entre los agentes intravenosos usualmente empleados pero en los pacientes gravemente enfermos, el tratamiento debería ser individualizado por los médicos.

### DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS EN ADULTOS EN LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN (2013)<sup>11</sup>:

Prevención secundaria: Tratamiento general (E: Evidencia/R: Recomendación/Punto de buena práctica).

<b>E</b>	El tratamiento con fármacos parenterales se debe administrar en una UTI, para controlar la lesión orgánica a la vez que se minimiza el riesgo de hipoperfusión de los lechos cerebral, coronario y renovascular.	<b>B AHA</b> <i>Gifford RW, 1991</i>
<b>E</b>	La administración de los fármacos parenterales que se utilizan en las crisis hipertensivas son: nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, labetalol, esmolol, nicardipino, fentolamina, fenoldopam, entre otros.	<b>B AHA</b> <i>Calhoun DA, 1990</i>
<b>E</b>	El nitroprusiato de sodio es el agente de elección de las emergencias hipertensivas, por su rápido inicio de acción, vida media corta, y por tener mínimo efecto adverso en el flujo sanguíneo cerebral.	<b>A AHA</b> <i>Vaughan C, 2000</i>
<b>R</b>	Las infusiones de nitroprusiato recomendadas son de 0.3 mg/kg/minuto hasta 10 mcg/kg/minuto, o hasta alcanzar la cifra tensional adecuada.	<b>I AHA</b> <i>Rhoney D, 2009</i>
<b>E</b>	La nicardipina ha demostrado aumentar tanto el volumen sistólico y el flujo sanguíneo coronario con un efecto favorable en el equilibrio de oxígeno al miocardio. Esta propiedad es útil en pacientes con arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca sistólica. El inicio de acción de nicardipina intravenosa es de 5 a 15 min, con una duración de acción de 4 a 6 h.	<b>A AHA</b> <i>Vaughan C, 2000</i> <i>Papadopoulos D, 2010</i>
<b>E</b>	El labetalol produce, debido a sus efectos beta-bloqueantes, que la frecuencia cardíaca se mantenga o se reduzca ligeramente, manteniendo el gasto cardíaco; reduce la resistencia vascular sistémica sin disminuir el flujo sanguíneo periférico ni el flujo sanguíneo cerebral, renal y coronario.	<b>A AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i>
<b>E</b>	Nicardipino y labetalol son particularmente efectivos en el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva.	<b>A AHA</b> <i>Vaughan C, 2000</i>

<sup>11</sup> Diagnóstico y tratamiento de las crisis hipertensivas en adultos en los tres niveles de atención. México: Secretaria de Salud; 21/Marzo/2013.

	<p>El labetalol se puede administrar como dosis de carga de 20 mg, seguido por repetidas dosis crecientes de 20 a 80 mg en 10 min, a intervalos regulares hasta lograr la presión sanguínea deseada.</p> <p>Alternativamente, después de la dosis de carga inicial, es especialmente efectiva una infusión que comienza en 1 a 2 mg / min y se valora hasta que el efecto hipotensor deseado se consigue.</p>	<p><b>Ila AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i></p>
	<p>Debido a las propiedades farmacocinéticas del esmolol, algunos autores consideran que es un bloqueador beta-adrenérgico ideal para uso en pacientes en estado crítico.</p>	<p><b>B AHA</b> <i>Gray RJ, 1987</i></p> <p><b>A AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i></p>
	<p>El esmolol se administra a 0.5 a 1 mg/kg dosis de carga de más de 1 min, seguido por una infusión a partir de 50 mcg/kg/min y aumentando hasta a 300 mcg/kg/min, según sea necesario.</p>	<p><b>Ila AHA</b> <i>Gray RJ, 1987</i> <i>Papadopoulos D, 2010</i></p>
	<p>La nitroglicerina es la droga de elección en crisis hipertensiva que curse concomitantemente con signos de isquemia miocárdica.</p>	<p><b>B AHA</b> <i>Gifford RW, 1991</i></p>
	<p>La dosis recomendada de nitroglicerina es de 5 a 10 mcg/kg/min.</p>	<p><b>Ila AHA</b> <i>Braunwald E, 2000</i></p>
	<p>Fenoldopam es único entre los agentes parenterales, ya que media la vasodilatación periférica actuando sobre los receptores periféricos dopamina-1. En un ensayo clínico multicéntrico, fenoldopam fue tan eficaz como nitroprusiato para el tratamiento de la emergencia hipertensiva.</p>	<p><b>A AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i></p>
	<p>La dosis inicial de 0,1 mcg/kg/min, la cual puede ajustarse cada 15 minutos dependiendo de la respuesta de la presión sanguínea. Se ha demostrado que tiene una disminución de la presión arterial dosis dependiente en el rango de infusión de 0,03 a 0,3 mcg/ kg/minuto.</p>	<p><b>Ila AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i></p>

**Tratamiento específico: Encefalopatía hipertensiva**

	<p>El nitroprusiato es el fármaco de elección para tratar la encefalopatía hipertensiva.</p>	<p><b>B AHA</b> <i>Gifford RW, 1991</i></p>
---	--	---

**Tratamiento específico: Eventos cerebrovasculares**

	<p>Los fármacos que son fácilmente escalables, con inicio de acción inmediata, con mínimo efecto en los vasos sanguíneos cerebrales, y con baja probabilidad de producir descenso abrupto en la presión arterial, son los que deben ser utilizados, como labetalol (IV) y enalapril (IV).</p>	<p><b>Ila AHA</b> <i>Neal B, 2000</i></p>
---	---	---

## Tratamiento específico: Hemorragia intracerebral y subaracnoidea

	Se ha autorizado nimodipino (por vía oral) con el objetivo de prevenir el vasoespasmo reflejo (no para la reducción de la presión arterial en sí misma) en el período siguiente al episodio hemorrágico inicial.	<b>B AHA</b> <i>Barker FG, 1996</i>
--	--	--

## Tratamiento específico: Infarto agudo de miocardio

	Los nitratos intravenosos, además de reducir las resistencias vasculares sistémicas, aumentan la perfusión coronaria y, por ende, son el medicamento de elección.  Los betabloqueadores (esmolol o labetalol) reducen el estrés parietal y el consumo miocárdico de oxígeno.	<b>A AHA</b> <i>Vaughan C, 2000</i>
	El nitroprusiato de sodio debe reservarse en situaciones de hipertensión refractaria a nitratos y betabloqueadores, ya que condiciona robo de la circulación coronaria en presencia de obstrucción aterotrombótica de la luz de la arteria responsable del infarto, condicionando mayor isquemia y extensión del infarto en evolución.	<b>Ila AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i>
	La nitroglicerina es un potente venodilatador que reduce la precarga; aumenta flujo sanguíneo coronario, a través de la dilatación de los vasos colaterales coronarios; suprime vasoespasmo coronario, y disminuye las demandas de oxígeno. Las dosis más altas se requieren para producir vasodilatación arteriolar.	<b>A AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i>

## Tratamiento específico: Edema agudo pulmonar y falla ventricular

	El tratamiento de elección en esta condición es con nitroprusiato de sodio y diuréticos de asa, que reducen tanto la precarga como la poscarga.  Asimismo, los nitratos por vía intravenosa son también efectivos, sobre todo si coexiste un fondo isquémico.	<b>I AHA</b> <i>Vaughan C, 2000</i>
	Furosemida y bumetanida pueden ser particularmente útiles en pacientes que presentan edema pulmonar concomitante con la hipertensión. Los diuréticos de asa en combinación con nitroglicerina pueden ser todo lo que se requiere para el control de la presión arterial en estos pacientes.	<b>Ila AHA</b> <i>Papadopoulos D, 2010</i>

## Escenarios Comunes de las Emergencias Hipertensivas: Disección de Aorta

	El esmolol y metoprolol son los antagonistas adrenérgicos de elección. El vasodilatador de elección es el nitroprusiato de sodio.	<b>I AHA</b> <i>Nienaber CA, 2003</i>
--	---	--

## **GUIDELINE OF ARTERIAL HYPERTENSION (2016)**<sup>12</sup>

**Chart 3 – Medications used via parenteral route to treat hypertensive emergencies**

Medications	Administration route and dosage	Beginning	Duration	Indications	Adverse events and precautions
SNP (arterial and venous vasodilator, stimulates cGMP formation)	Continuous IV infusion 0.25-10 mg/kg/min	Immediate	1-2 min	Most hypertensive emergencies	Cyanide poisoning, severe hypotension, nausea, vomiting. Careful in kidney and liver failure and high intracranial pressure. Protect from light
Nitroglycerin (arterial and venous vasodilator, nitric oxide donor)	Continuous IV infusion 5-15 mg/h	2-5 min	3-5 min	Coronary insufficiency, left ventricular failure with APE	Headache, reflex tachycardia, tachyphylaxis, flushing, methemoglobinemia
Metoprolol (selective BB)	5 mg IV (repeat 10/10 min, if necessary up to 20 mg)	5-10 min	3-4 h	Coronary insufficiency, acute aortic dissection (in combination with SNP)	Bradycardia, advanced atrioventricular block, HF, bronchospasm
Esmolol (ultra-rapid selective BB)	Attack: 500 µg/kg intermittent infusion 25-50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min every 10-20 min. Maximum 300 µg/kg/min	1-2 min	1-20 min	Acute aortic dissection (in combination with SNP), severe postoperative hypertension	Nausea, vomiting, 1st-degree atrioventricular block, bronchospasm, hypotension
* Phentolamine (alpha-adrenergic blocker)	Continuous infusion: 1-5 mg Maximum 15 mg	1-2 min	3-5 min	Excess of catecholamines	Reflex tachycardia, flushing, dizziness, nausea, vomiting
* Trimethaphan (SNS and PSNS ganglionic blocker)	Continuous infusion: 0.5-1.0 mg/min. ↑ 0.5 mg/min up to maximum of 15 mg/min	1-5 min	10 min	Excess of catecholamines Acute aortic dissection	Tachyphylaxis
Hydralazine (direct vasodilator)	10-20 mg IV or 10-40 mg IM 6/6 h	10-30 min	3-12 h	Eclampsia	Tachycardia, headache, vomiting. Worsening of angina and infarction. Careful in high intracranial pressure
* Diazoxide (vasodilator of arteriolar smooth muscle)	Infusion 10-15min 1-3 mg/kg Maximum 150 mg	1-10 min	3-18 h	Hypertensive encephalopathy	Retention of sodium, water, hyperglycemia and hyperuricemia
* Fenoldopam (dopaminergic agonist)	Continuous infusion 0.1-1.6 µg/kg/min	5-10 min	10-15 min	AKI	Headache, nausea, flushing
* Nicardipine (CCB)	Continuous infusion 5-15 mg/h	5-10 min	1-4 h	Stroke, hypertensive encephalopathy, left ventricular failure with APE	Reflex tachycardia, phlebitis, avoid in patients with HF or myocardial ischemia
* Labetalol (alpha/beta-adrenergic blocker)	Attack: 20-80 mg 10-10 min Continuous infusion 2 mg/min (maximum 300 mg/24h)	5-10 min	2-6 h	Stroke, acute aortic dissection (in combination with SNP)	Nausea, vomiting, atrioventricular block, bronchospasm, orthostatic hypotension
* Enalapril (ACEI)	Intermittent infusion 1.25-5.0 mg 6/6h	15 min	4-6 h	Left ventricular failure with APE	Hypotension, kidney failure
Furosemide (loop DIU)	20-60 mg (repeat after 30 min)	2-5 min	30-90 min	Left ventricular failure with APE, hypervolemia	Hypokalemia

\*Not available in Brazil. SNP: sodium nitroprusside; cGMP: cyclic guanosine monophosphate; SNS: sympathetic nervous system; PSNS: parasympathetic nervous system; APE: acute pulmonary edema; AKI: acute kidney injury; HF: heart failure; ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitor; DIU: diuretic.

## **VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**

### **a. REVISIONES SISTEMATICAS**

**PEREZ M., (2008)**<sup>13</sup> (COHRANE); realizaron una revisión sistemática con el objetivo de encontrar y cuantificar la evidencia del ensayo controlado aleatorizado (ECA) para el tratamiento farmacológico antihipertensivo de pacientes con una emergencia hipertensiva, definida como la hipertensión marcada asociada con el daño agudo al órgano blanco.

<sup>12</sup> Malachias MVB, Barbosa ECD, Martim JF, Rosito GBA, Toledo JY, Passarelli O Júnior, 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 14 - Hypertensive Crisis, Arq Bras Cardiol. 2016 Sep;107(3 Suppl 3):79-83. doi: 10.5935/abc.20160164. English, Portuguese. No abstract available.

<sup>13</sup> Perez MI, Musini VM, Wright JM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003653. DOI: 10.1002/14651858.CD003653.pub3

La revisión buscó responder las siguientes dos preguntas mediante ensayos controlados aleatorios (ECA):

- 1) ¿La terapia con medicamentos antihipertensivos en comparación con el placebo o ningún tratamiento afecta la mortalidad y la morbilidad en pacientes que presentan una emergencia hipertensiva?
- 2) ¿Ofrece una clase de medicamentos antihipertensivos de primera línea una ventaja terapéutica, en términos de mortalidad y morbilidad, sobre otra en pacientes con una emergencia hipertensiva?

Quince ensayos controlados aleatorizados (que representaron 869 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. Dos ensayos incluyeron un brazo con placebo. Todos los estudios (excepto uno) fueron ensayos abiertos. Se evaluaron siete clases de medicamentos en esos ensayos: nitratos (9 ensayos), inhibidores de la ECA (7), diuréticos (3), bloqueadores de los canales de calcio (6), antagonistas adrenérgicos alfa-1 (4), vasodilatadores directos (2) y agonistas de dopamina (1).

Los datos del evento de mortalidad se informaron en 7 ensayos. No se realizó el meta-análisis de los resultados clínicos debido a datos insuficientes. El efecto agrupado de 3 fármacos antihipertensivos diferentes en un ensayo controlado con placebo mostró una mayor reducción estadísticamente significativa en los valores sistólicos [WMD -13.14, IC 95% -19.48, -6.80] y diastólicos [WMD -8.03, IC 95%, -12,61 -3.45] presión arterial con terapia antihipertensiva.

No hay evidencia de estudios controlados aleatorizados (ECA) que demuestre que los fármacos antihipertensivos reducen la mortalidad o la morbilidad en pacientes con emergencias hipertensivas. Además, no hay evidencia suficiente de ECA para determinar qué fármaco o clase de fármaco es más efectivo para reducir la mortalidad y la morbilidad. Hubo algunas diferencias menores en el grado de disminución de la presión arterial cuando se compara una clase de fármaco antihipertensivo con otra. Sin embargo, la importancia clínica es desconocida. Se necesitan ECA para evaluar diferentes clases de fármacos para determinar los resultados de mortalidad y morbilidad a largo plazo.

Tipos de medida de resultado:

*Resultados primarios:*

- Total de eventos adversos graves
- Mortalidad por cualquier causa
- Compuesto de eventos cardiovasculares no fatales que incluyen: infarto de miocardio, angina inestable, disección de aneurisma aórtico, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular e insuficiencia respiratoria (que requiere ventilación mecánica).

*Resultados secundarios:*

- Cambio de media ponderada en la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y en la frecuencia cardíaca (FC), durante el período de tratamiento.
- Retiros debido a efectos adversos.

Comparaciones según los resultados:

***Primarios:***

- Total de eventos adversos graves: Ningún ensayo informó total de eventos adversos graves.

- Mortalidad por cualquier causa: La mortalidad fue reportada en 7 estudios [Angeli 1991; Beltrame 1998; Hirschl 1999; DANISH II 1986; Nelson 1983; Verma 1987; Schreiber 1998] y totalizaron 6 muertes en 3 ECA. El grupo al que se asignaron originalmente los pacientes muertos no se informó de 5 de las muertes. En un ECA, un paciente tratado con hidralazina murió de una ruptura del tabique interventricular [Verma 1987]. En 4 ensayos, la mortalidad se informó como nula. En 8 ensayos no se mencionó la mortalidad. Es posible que no haya muertes durante el corto rango de seguimiento (6-24 horas), pero es imposible estar seguro.
- Compuesto de eventos cardiovasculares no fatales:
  - Compuesto: Los eventos cardiovasculares fueron reportados en 5 estudios [Beltrame 1998, Hamilton 1996, Hirschl 1999, DANISH II 1986, Schreiber 1998]. No se encuentran estudios que reporten eventos cardiovasculares como un compuesto.
  - Infarto miocárdico: Un ensayo controlado con placebo [Hamilton 1996] informó este resultado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los IECA y el placebo (RR 0,72; IC del 95%: 0,31 a 1,72). Tres estudios directos reportaron este resultado. No hubo diferencias estadísticas en los infartos de miocardio entre los nitratos (2,7%) y los antagonistas alfa-adrenérgicos (5%) [RR 0,55; IC del 95%: 0,09-3,17; Schreiber 1998]; o nitratos (16%) versus diuréticos (12.5%) [RR 1.30; IC del 95%: 0.40-4.19, Beltrame 1998]; o entre diazóxido (3.5%) vs. dihidralazina (4%), [RR 0.86, IC del 95%: 0.06- 12.98, DANISH II 1986].
  - Edema pulmonar que requiere ventilación mecánica: Tres ensayos [Hamilton 1996; Hirschl 1999; Schreiber 1998] informaron este resultado. No se realizó un meta-análisis porque había solo un ensayo para cada comparación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el captopril y el placebo (RR 0,40; IC del 95%: 0,09 a 1,86), los nitratos y el antagonista alfa-adrenérgico (RR 4,12; IC del 95%: 0,20 a 84,24) o entre los nitratos y el inhibidor de la ECA (RR 0,33; IC del 95%: 0.01-7.78).  
Además de lo anterior, los ensayos no informaron ninguna de nuestra lista de eventos CV (angina inestable, disección de aneurisma aórtico, insuficiencia renal aguda o accidente cerebrovascular). Se informó un evento cardiovascular adicional que no figuraba en nuestra lista: asistolia, que ocurrió en un paciente aleatorizado a un inhibidor de la ECA [Hirschl 1999].

#### **Secundarios:**

- Retiro debido a efectos adversos: Solo un ensayo que comparó un alfa-bloqueante con nitroglicerina informó retirada debido a eventos adversos [Schreiber 1998]. No hubo diferencias significativas entre estas dos clases de fármacos (5% frente a 2,7%; [RR 3,38; IC del 95%: 0,17 a 68,84]).
- Cambio de media ponderada en la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y en la frecuencia cardíaca (FC), durante el período de tratamiento: Para este resultado secundario, todos los ensayos proporcionaron algunos datos y los autores agruparon estos datos.  
**Nitratos versus inhibidores de la ECA:** Un ensayo comparó un nitrato con un inhibidor de la ECA [Hirschl 1999]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la presión arterial sistólica o diastólica o la frecuencia cardíaca.

**Hirschl 1999:** Hirschl MM, Schreiber W, Woisetschlager C, Kaff A, Raab H. [Sublingual nitroglycerin or intravenous enalaprilat in preclinical treatment of hypertensive patients with pulmonary edema]. [German]. Zeitschrift fur Kardiologie 1999;88(3):208–214.

**Hirschl 1999**

Methods	<p>Single-site study (Austria)</p> <p>Open label.</p> <p>Method of randomization / allocation: Not reported</p> <p>Duration of treatment: until response or maximum dose allowed</p> <p>Follow-up:24 hrs</p>
Participants	<p>46 patients with high blood pressure and evidence of pulmonary oedema</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Patients found with Pulmonary edema (rales over both lungs) plus SBP &gt; 200 mmHg or DBP &gt; 100 mm Hg</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>If the patient required intubation or had cardiopulmonary arrest before initiating therapy</p> <p>Baseline characteristics for the two randomized groups:</p> <p>Nitroglycerine (NTG) n=23</p> <p>Enalaprilat(ENA) n=23</p> <p>age ( years)</p> <p>NTG=74</p> <p>ENA= 74</p> <p>Male/female</p> <p>NTG=12/11 vs. ENA=9/14</p> <p>race: NR</p>
	<p>BP (mm Hg):</p> <p>NTG=206/116</p> <p>ENA=211/115</p> <p>Patients previously receiving antihypertensive NTG=9/23 vs. ENA= 8/23</p> <p>Diabetes NTG=6/23 vs. ENA= 4/23</p> <p>Previous myocardial infarction NTG=4/23 vs. ENA= 6/23</p>
Interventions	<p>Nitroglycerine (NTG) n=23</p> <p>Enalaprilat(ENA) n=23</p> <p>Dose regimen:</p> <p>NTG = Sublingual, initial dose 0.8 mg as: repetitive application of 0.8 mg every 10 min. until a cumulative dose of 3.2 mg.</p> <p>ENA = Initial dose: 2.5 mg IV; repetitive application of 2.5 mg every 30 min until a cumulative dose of 10 mg</p> <p>The mean dose of drug given until admission was 1.6 ± 0.6mg of nitroglycerine and 3.7±1.5 mg of enalaprilat</p> <p>Withdrawals due to adverse events were not reported.</p> <p>The number of patients requiring a second drug to reduce blood pressure was not reported.</p> <p>The time to achieve the target blood pressure was not reported.</p> <p>The mean time of drug infusion is not reported.</p>

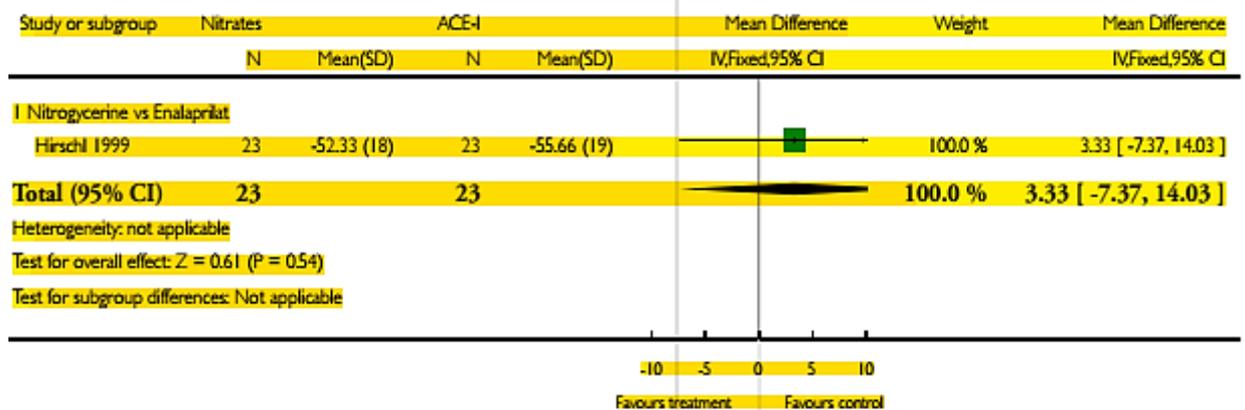
<b>Outcomes</b>	Obtained from this trial Total SAE: NR Mortality: nil at 24 hours of follow-up. Total non-fatal CVE: NR. Individual CVE Nitroglycerine (N)= 0/23 Enalapril= 2/23; (1 asystole, 1 intubation). Withdrawals due to adverse events: NR Blood pressure: Data was obtained from text (p.211). Weighted mean BP change was calculated as follow: Nitroglycerine: SBP -52.3 ± 18; DBP -34.6 ± 12 Enalapril : SBP -55.6 ± 19; DBP -34.3 ± 11 Standard deviation of the change was not reported but imputed from end point. Heart rate: Weighted mean HR change was also calculated from data provided in the text (p.211) as follow: Nitroglycerine: -29 ± 7 Enalapril: -33.5 ± 12 Standard deviation of the change was not reported but imputed from end point Primary outcome of trial: The aim of the antihypertensive treatment was Reduction of systolic blood pressure below 160 mm Hg and diastolic BP below 90 mm Hg at admission to the emergency department. Secondary outcome: Chest x-ray congestion, adverse events, metabolic and respiratory parameters	
<b>Notes</b>	Funding: Not reported	
<b>Risk of bias</b>		
<b>Item</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Description</b>
Allocation concealment?	Unclear	B - Unclear

### Analysis 5.7. Comparison 5 Nitrates vs ACE inhibitors, Outcome 7 Mean change in systolic blood pressure during treatment.

Review: Pharmacological interventions for hypertensive emergencies

Comparison: 5 Nitrates vs ACE inhibitors

Outcome: 7 Mean change in systolic blood pressure during treatment

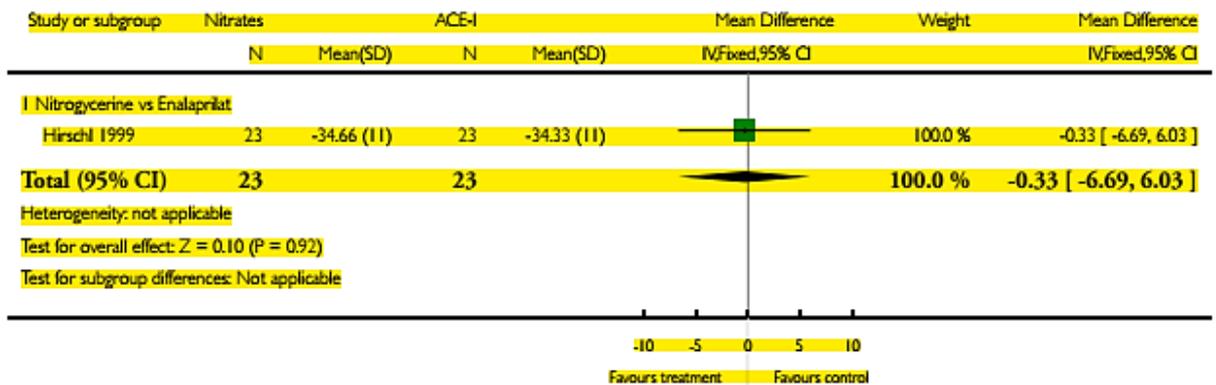


**Analysis 5.8. Comparison 5 Nitrates vs ACE inhibitors, Outcome 8 Mean change in diastolic blood pressure during treatment.**

Review: Pharmacological interventions for hypertensive emergencies

Comparison: 5 Nitrates vs ACE inhibitors

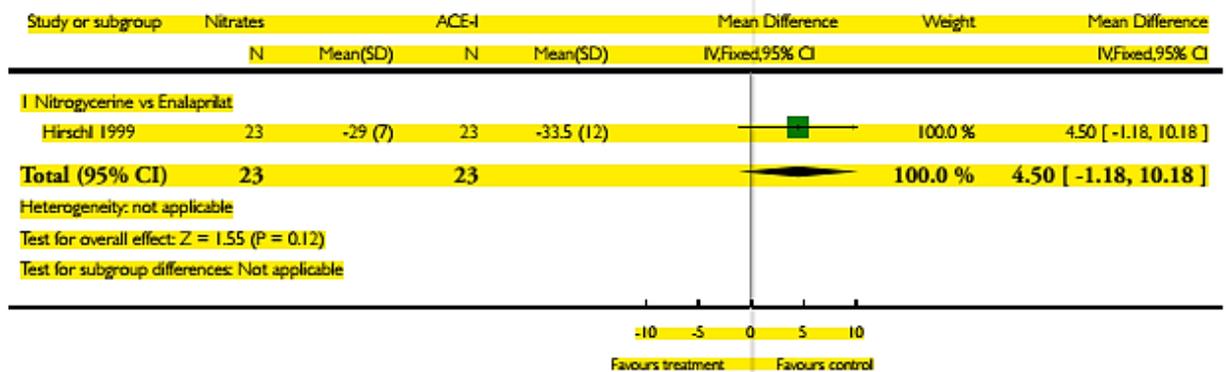
Outcome: 8 Mean change in diastolic blood pressure during treatment


**Analysis 5.9. Comparison 5 Nitrates vs ACE inhibitors, Outcome 9 Mean change in heart rate during treatment.**

Review: Pharmacological interventions for hypertensive emergencies

Comparison: 5 Nitrates vs ACE inhibitors

Outcome: 9 Mean change in heart rate during treatment



Una limitación en la revisión es que la mayoría de los estudios incluidos fueron pequeños (promedio 58 pacientes por estudio). Además, con la excepción de estudio de Hamilton et al 1996, todos los estudios fueron de pobre calidad.

Quizás fue sorprendente y definitivamente decepcionante que no se pudiera encontrar evidencia de ensayos aleatorios controlados para responder a la primera pregunta planteada. El único ensayo disponible controlado con placebo demostró que la presión arterial se redujo con los medicamentos en comparación con el tratamiento control, sin embargo, era demasiado pequeña y de muy corta duración para evaluar la morbilidad y la mortalidad.

El enfoque actualmente aceptado para el tratamiento inmediato de las emergencias hipertensivas en la práctica clínica se basa principalmente en una serie de casos publicados en 1959 [Gifford 1959]. En este estudio llevado a cabo durante un período de

18 meses, el autor demostró la capacidad de reducir la presión arterial con nitroprusiato, en minutos, en 8 pacientes con emergencias hipertensivas (principalmente pacientes con encefalopatía hipertensiva) cuyas presiones sanguíneas se habían mantenido elevadas después del tratamiento con reserpina o hidralazina. Sin embargo, no informó los resultados clínicos, por lo que no se sabe si estos pacientes mejoraron como resultado de la disminución de la presión arterial. Gifford recomendó la pronta reducción de la presión arterial en situaciones clínicas distintas a la encefalopatía hipertensiva, como la hemorragia intracerebral o subaracnoidea o la insuficiencia ventricular izquierda aguda. La falta de evidencia de ECA deja la posibilidad clara que en algunos entornos clínicos definidos como emergencias hipertensivas, el tratamiento antihipertensivo inmediato podría estar haciendo más daño que bien.

La presente revisión tampoco proporciona ninguna evidencia de mortalidad y morbilidad de ECA para informar a los médicos sobre qué clase de fármaco antihipertensivo de primera línea proporciona más beneficios que daños en emergencias hipertensivas. Esta falta de evidencia se debió al hecho que los ensayos fueron demasiado pequeños, no siguieron a los pacientes durante un período de tiempo suficientemente largo y con frecuencia no informaron todos resultados importantes. Además, todos los ECA excepto uno fueron ensayos abiertos y, por lo tanto, la ocultación de la asignación no fue posible en la mayoría de los casos. Aunque estas deficiencias de los ensayos probablemente no afectarían los resultados de mortalidad y morbilidad, podrían sesgar la presión arterial y los datos de la frecuencia cardíaca. Tampoco encontramos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararan diferentes estrategias para reducir la presión arterial. Por lo tanto, qué tan rápido o qué cantidad de presión sanguínea debe reducirse en las emergencias hipertensivas permanece desconocida.

**Los autores concluyeron:**

- No hay evidencia de ECA que los fármacos antihipertensivos reduzcan la mortalidad o la morbilidad en pacientes con emergencias hipertensivas, que se define como la hipertensión marcada asociada con daño agudo de los órganos blancos. Además, no hay evidencia suficiente de ECA para determinar qué fármaco o qué clase de fármaco es más efectivo para reducir la mortalidad y la morbilidad. Hubo algunas diferencias menores en el grado de disminución de la presión arterial entre las clases de drogas; sin embargo, la importancia clínica es desconocida.
- Esta revisión demuestra una eficacia para reducir la presión arterial para: nitratos, inhibidores de la ECA, diuréticos, antagonistas alfa-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio y agonistas de la dopamina. Los nitratos (incluido el nitroprusiato) se han estudiado más; por lo tanto, si un paciente de emergencia hipertenso no puede ser tratado como parte de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y hay un nitrato disponible, es una opción razonable de terapia.

**ALEXANDER P., (2015)<sup>14</sup>**; realizaron una revisión sistemática con el objetivo de describir la eficacia y la seguridad de: 1) vasodilatadores intravenosos actualmente disponibles para pacientes en los departamentos de emergencias (DE) de los Estados Unidos con insuficiencia cardíaca aguda (ICA) o 2) vasodilatadores intravenosos que aún no están disponibles, pero que han completado ensayos clínicos de Fase III en ICA, y puede estar disponible para su uso en el futuro.

<sup>14</sup> Alexander P., Alkhwam L., Curry J., Levy P., Pang P., et al., Lack of Evidence for Intravenous Vasodilators in Emergency Department Patients with Acute Heart Failure: A Systematic Review, Am J Emerg Med. 2015 February ; 33(2): 133–141. doi:10.1016/j.ajem.2014.09.009.

Se realizaron consultas de búsqueda de múltiples términos para recuperar investigaciones que involucraran nitroglicerina, nitroprusiato, enalaprilat, hidralazina, relaxina y nesiritida.

Un total de 36 estudios fueron incluidos para la revisión. Los documentos incluidos cumplieron con los siguientes criterios: 1) los pacientes debían ser tratados activamente e inscritos dentro de las 24 horas posteriores a la presentación en el DE, ya sea en el servicio de urgencias u otro entorno similar de cuidados agudos; 2) el tratamiento debía implicar al menos uno de los ocho vasodilatadores de interés: nitroglicerina (NTG), nitroprusiato, enalaprilat, hidralazina, nesiritida, dinitrato de isosorbida, clevidipino y relaxina; 3) el estudio tuvo que abordar al menos una de dos categorías de criterios de valoración: eficacia (presión arterial o mejora de los síntomas) o seguridad (hipotensión, muerte, disfunción renal o readmisión hospitalaria).

El hallazgo principal fue que los nitrovasodilatadores IV, cuando se usan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda en los DE y entornos similares al DE, mejoran los síntomas a corto plazo y parecen seguros de administrar. No hay datos que sugieran que tengan un impacto sobre la mortalidad. Otros vasodilatadores de uso común como la hidralazina y el enalaprilat tienen muy pocos datos publicados sobre su seguridad y eficacia.

## b. ESTUDIOS

**RUTLEDGE J., (1988)<sup>15</sup>**, realizaron un estudio en cinco centros, doble ciego para evaluar la eficacia y tolerabilidad de enalaprilat intravenoso en el tratamiento de hipertensión moderada (100 a 114mmHg) o severa (115 a 130mmHg).

Se estudiaron 65 pacientes con hipertensión moderada o severa. En el grupo de hipertensión moderada se compararon enalaprilat intravenoso (22 pacientes) vs placebo intravenoso – dextrosa 5% – (20 pacientes), y compararon con furosemida en el grupo con hipertensión severa (12 pacientes con enalaprilat y 11 pacientes con furosemida). Las dosis empleadas fueron enalaprilat 1.25 o 5mg; placebo (dextrosa 5%) o furosemida (40mg/80mg) en intervalos de 6 horas IV hasta 48 horas.

La presión arterial media diastólica en posición supina fue reducida significativamente ( $p \leq 0.01$ ) en el grupo de enalaprilat que en el grupo con placebo de 1 a 24 horas (-12 vs -4mmHg), con 59% de los pacientes respondedores a enalaprilat comparado con un 30% de los pacientes respondedores a placebo.

En la hipertensión severa, reducciones significativas ( $p \leq 0.05$ ) fueron notadas en la presión arterial diastólica media en posición supina en el grupo de enalaprilat comparado con furosemida de 1 a 12 horas (-17 vs -8mmHg) con 36% vs 20% de los pacientes respondedores y a 13 a 24 horas (-17 vs -8mmHg) con 33% vs 11% de los pacientes respondedores. No se observó diferencia significativa en la presión arterial sistólica entre enalaprilat y furosemida.

---

<sup>15</sup> Rutledge J., Ayers C., Davidson R., DiPette D., Guthrie G., et al., Effect of Intravenous Enalaprilat in Moderate and Severe Systemic Hypertension, Am J Cardiol 1988;62:1062-1067)



**WENZEL U., (1998)<sup>16</sup>**, realizaron un estudio para descubrir como los médicos en el hospital estaban manejando los casos de crisis hipertensiva (CH). Los médicos participaron en un estudio de cuestionario con elecciones múltiples, relacionado al diagnóstico de CH, cualquier diagnóstico de emergencia y la elección de la droga antihipertensiva elegida, estos cuestionarios fueron distribuidos entre el grupo médico. 463 cuestionarios fueron enviados y 325 completados (tasa de respuesta del 70%).

Los valores de presión arterial más frecuentemente mencionados característicos para CH fueron >200 sistólica y >120 diastólica, 160/90 fue el valor más frecuente como objetivo terapéutico que la mayoría de los médicos quería alcanzar dentro de los 30 a 60 minutos. El calcio antagonista nifedipino fue la droga de primera elección para casi todas las presentaciones clínicas; y el segundo lugar fue urapidil intravenoso, un alfa agonista. Nitroglicerina fue nombrado como primera elección solo para edema pulmonar o infarto de miocardio.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. SUMARIOS

#### UPTODATE<sup>17,18</sup>

Enalaprilat es el éster etílico del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), enalapril, por vía intravenosa. La respuesta hipotensora a enalaprilat es impredecible y depende del volumen plasmático y de la actividad de la renina plasmática en pacientes individuales con una emergencia hipertensiva. Los pacientes hipovolémicos con una alta actividad de renina plasmática tienen más probabilidades de tener una respuesta hipotensora excesiva. Además, los inhibidores de la ECA están contraindicados en el embarazo, estenosis severa de la arteria renal con isquemia global e hipopotasemia severa.

Dado que enalapril se convierte en enalaprilat, las reacciones adversas asociadas con enalapril también pueden ocurrir con enalaprilat. Los rangos de frecuencia incluyen datos de pruebas de hipertensión y falla cardíaca. En general, se han observado mayores tasas de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, la frecuencia de los efectos adversos asociados con el placebo también se incrementa en esta población.

1% a 10%:

Cardiovascular: hipotensión (2% a 5%)

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (3%)

Gastrointestinal: náuseas (1%)

<1%, después de la comercialización y/o informes de casos: angioedema, estreñimiento, tos, mareos, fatiga, fiebre, infarto de miocardio, erupción cutánea.

<sup>16</sup> Wenzel U., Sthal R., Grieshaber M., Schwietzer G., Diagnostic and therapeutic measures taken by doctor son patients in a hypertensive crisis: an enquiry of 56 medical centres, Dtsch. Med. Eschr. 123 (1998), 443-447.

<sup>17</sup> Elliot W., Varon J., Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>18</sup> Enalaprilat (intravenous): Drug information. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



## Parenteral drugs for treatment of hypertensive emergencies in adults\*

Drug	Dose range	Onset of action (minutes)	Duration of action (minutes)	Adverse effects	Role
Vasodilators					
Enalaprilat	1.25 to 5 mg every six hours IV	15 to 30	approximately 6 to >12 hours	Precipitous fall in pressure in high renin states; variable response, headache, dizziness	Acute left ventricular failure. Due to slow onset and long duration of effect, rarely used. Avoid use in AMI, renal impairment, or pregnancy
Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)	5 to 100 mcg/minute as IV infusion	2 to 5	5 to 10	Hypoxemia, tachycardia (reflex sympathetic activation), headache, vomiting, flushing, methemoglobinemia, tolerance with prolonged use	Potential adjunct to other IV antihypertensive therapy in patients with coronary ischemia (ACS) or acute pulmonary edema.
Nitroprusside	0.25 to 10 mcg/kg per minute as IV infusion. To minimize risk of cyanide toxicity, infusion duration should be as short as possible and not exceed 2 mcg/kg per minute. Patients who receive higher doses (ie, >500 mcg/kg at a rate exceeding 2 mcg/kg per minute) should receive sodium thiosulfate infusion to avoid cyanide toxicity.	0.5 to 1	1 to 10	Elevated intracranial pressure, decreased cerebral blood flow, reduced coronary blood flow in CAD, cyanide and thiocyanate toxicity, nausea, vomiting, muscle spasm, flushing, sweating	In general, nitroprusside should be avoided due to its toxicity. Nitroprusside should be avoided in patients with AMI, CAD, CVA, elevated intracranial pressure, renal impairment, or hepatic impairment.

**b. AGENCIAS REGULADORAS<sup>19</sup>**

Debido a que el enalapril se convierte en enalaprilat, también se puede esperar que ocurran las reacciones adversas asociadas con las tabletas de enalapril con enalaprilat IV.

La incidencia de hipotensión sintomática es del 3,4% con enalaprilat IV. Otras experiencias adversas que ocurrieron en más del uno por ciento de los pacientes fueron cefalea (2.9%) y náuseas (1.1%). Las reacciones adversas que ocurren en 0.5 a 1.0% de los pacientes en ensayos clínicos controlados incluyen infarto de miocardio, fatiga, mareos, fiebre, erupción y estreñimiento.

**c. VIGIACCESS<sup>20</sup>**

<sup>19</sup> Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH PrVASOTEC® IV Enalaprilat Injection 1.25 mg/mL in 2 mL vials [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>

<sup>20</sup> WHO. VigiAccess.UppsalaMonitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Adverse drug reactions <b>ENALAPRILAT</b>	ADRs
Skin and subcutaneous tissue disorders	14
General disorders and administration site conditions	13
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12
Injury, poisoning and procedural complications	11
Immune system disorders	5
Investigations	5
Cardiac disorders	4
Gastrointestinal disorders	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4
Nervous system disorders	4
Vascular disorders	3
Blood and lymphatic system disorders	2
Renal and urinary disorders	2
Metabolism and nutrition disorders	1
Product issues	1
<b>total</b>	<b>85</b>

Adverse drug reactions <b>NITROPRUSSIDE</b>	ADRs
General disorders and administration site conditions	167
Nervous system disorders	116
Vascular disorders	102
Investigations	63
Gastrointestinal disorders	61
Skin and subcutaneous tissue disorders	60
Cardiac disorders	58
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51
Psychiatric disorders	46
Injury, poisoning and procedural complications	39
Immune system disorders	33
Metabolism and nutrition disorders	20
Renal and urinary disorders	19
Blood and lymphatic system disorders	14
Eye disorders	10
Infections and infestations	6
Ear and labyrinth disorders	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5
Hepatobiliary disorders	4
Congenital, familial and genetic disorders	2
Surgical and medical procedures	2
Endocrine disorders	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1
Product issues	1
Social circumstances	1
<b>total</b>	<b>887</b>

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

### a. COSTOS

Medicamento	Precio unidad (S/)	Dosis*	Tratamiento (02 días)	Precio tratamiento (S/)
Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable x 2mL	60.00	1.25 a 5mg c/6h	10mg – 40mg	240.00 – 960.00
Nitroprusiato sódico 10mg/mL inyectable x 5mL	34.99 – 128.11	0.25 – 10mcg/kg/min		

\*60 Kg

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS
	CANADA <sup>21</sup>
Enalaprilat 1.25mg/mL inyectable	Enalaprilat IV esta indicado para el tratamiento de hipertensión cuando la terapia oral no es práctica. Se ha estudiado solo con otro agente antihipertensivo, la furosemida, que mostró aproximadamente efectos aditivos sobre la presión arterial. Debido a la experiencia insuficiente con enalaprilat iv en el tratamiento de la hipertensión acelerada o maligna, este medicamento no se recomienda en tales situaciones.

<sup>21</sup> Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH PrVASOTEC® IV Enalaprilat Injection 1.25 mg/mL in 2 mL vials [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>



## **b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)**

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos<sup>22</sup>, no se encuentra incluido el medicamento enalaprilat 1.25mg/mL inyectable.

## **c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (PNUME)**

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>23</sup> no se encuentra incluido el medicamento enalaprilat 1.25mg/mL inyectable.

## **XI. CONCLUSIONES**

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Enalaprilat inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no hay evidencia que demuestre mayores beneficios de eficacia y seguridad que la alternativa existente en el PNUME vigente.

---

<sup>22</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)

<sup>23</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2017