

11227
24.56



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos"
ISSSTE.

Servicio de Medicina Interna

**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
SISTEMICA SEVERA CON CLOROPROMAZINA**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
Médico Especialista en Medicina Interna

P R E S E N T A:

DR. JUAN ARTURO RODRIGUEZ SANCHEZ

MEXICO, D. F.



1986



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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

1.- Introducción.....	pag. 1
2.- Sistema de la neurona adrenérgica....	pag. 2
3.- La clorpromazina.....	pag. 9
4.- Desarrollo de la investigación.....	pag. 10
5.- Hipótesis.....	pag. 11
6.- Diseño de la investigación.....	pag. 11
7.- Fase I y Fase II.....	pag. 12
8.- Resultados.....	pag. 13
9.- Discusión.....	pag. 14
10- Tablas.....	pag. 15
11- Bibliografía.....	pag. 20

CLOROPROMAZINA

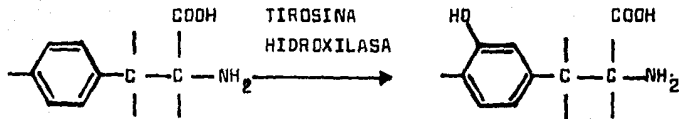
Es realmente difícil en la actualidad decidirse por un agente único ideal en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica severa, pues es bien conocido la gran diversidad de estos que están a nuestro alcance para su uso.

Vale aquí hacer mención que el cuadro de presentación asociado a las patologías tan diversas que se presentan concomitantemente con la hipertensión arterial, juegan un papel vital para la decisión del fármaco por usar. Es así por ejemplo, que el paciente que presenta una crisis hipertensiva en presencia de aneurisma de la aorta idealmente debiera manejarse con trimetafan. Este tipo de decisiones es basada en la amplia gama de investigaciones y por lo tanto gran acúmulo de información con la que actualmente disponemos acerca de la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica por un lado y sobre los puntos claves de acción de los diversos grupos de antihipertensivos por el otro.

Es tan impresionante la diversidad de los antihipertensivos que conviene revisar uno de los mecanismos básicos que puede jugar un papel de gran importancia en la hipertensión arterial sistémica y que por otro lado guarda estrecha relación con el presente trabajo, y éste más que un mecanismo es un sistema de gran interés, EL SISTEMA DE LA NEURONA ADRENERGICA.

SISTEMA DE LA NEURONA ADRENERGICA.- Las drogas que alteran la función de la neurona adrenérgica forman uno de los mayores grupos de antihipertensivos. Revisemos algunos detalles de la fisiología de estas neuronas.

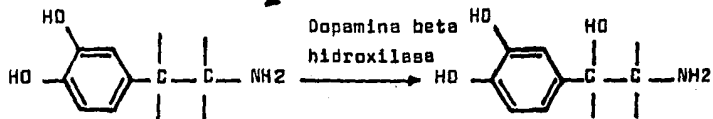
Las catecolaminas, dopamina, norepinefrina y epinefrina, funcionan como neurotransmisores y son sintetizadas por varias enzimas. El primer paso en la biosíntesis es la conversión del aminoácido tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) por medio de la tirosina hidroxilasa. A esta reacción le sigue la conversión de L-DOPA a 3,4-dihidroxifeniletilamina (dopamina) por el L-aminoácido aromático decarboxilasa. La dopamina por medio de la enzima dopamina- β -hidroxilasa, forma la norepinefrina (noradrenalina), y esta a su vez en núcleos específicos del sistema nervioso central y en la médula adrenal, es N-metilada por la feniletanolamina-N-metiltransferasa para formar epinefrina (adrenalina). Las enzimas, tirosina-hidroxilasa, L-aminoácido aromático decarboxilasa y la feniletanolamina-N-metiltransferasa son consideradas enzimas citoplasmáticas, en tanto que la dopamina- β -hidroxilasa se ha asociado a los sitios de almacenamiento vesicular de las catecolaminas en los nervios simpáticos y en la médula adrenal. Estas vesículas captan a las catecolaminas mediante un proceso energético dependiente y ya dentro de las vesículas las aminas son almacenadas en combinación con ATP y proteínas. Las catecolaminas y otras sustancias contenidas en las vesículas son liberadas mediante un proceso de exocitosis en respuesta a la estimulación nerviosa, el contenido de las vesículas es descargado hacia la hendidura sináptica. Las acciones neuro-



TIROSINA

DIHIDROXIFENILALANINA
(DOPA)

L-Aminoacido aromático
decarboxilasa

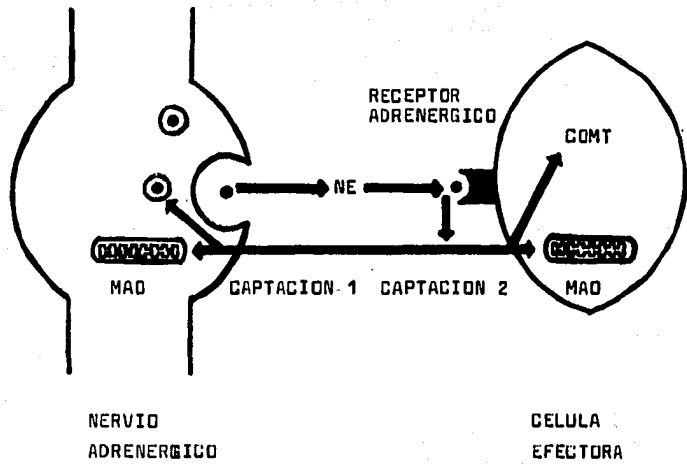


DOPAMINA

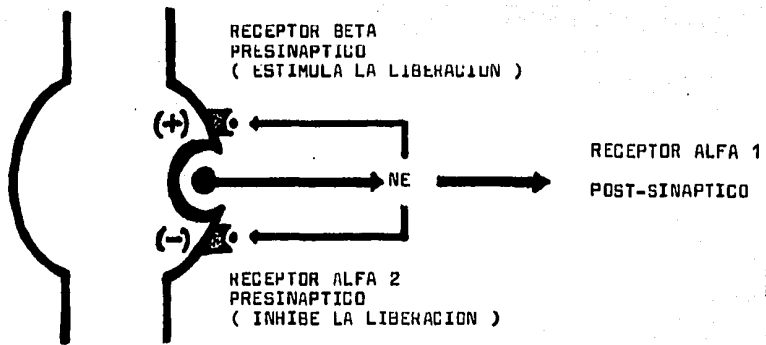
NOREPINEFRINA

transmisoras de las catecolaminas son determinadas primariamente - por una estereoespecificidad, sodio dependiente y una alta afinidad de la membrana neural, proceso que ha sido llamado CAPTACION 1. Hay también un proceso de captación de baja afinidad, no sodio dependiente, que es llevado por células no neurales y que ha sido llamado " CAPTACION 2 ". Si bien la degradación enzimática de las catecolaminas no es tan importante como la captación por la membrana neural, en algunos tejidos, el metabolismo de las aminas juega un papel importante. Las dos enzimas metabólicas de las catecolaminas más importantes son la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO). La monoaminoxidasa ha sido asociada con la mitocondria mientras que la catecol-O-metiltransferasa ha sido considerada como una enzima citoplasmática.

Los efectos fisiológicos de las catecolaminas dependen de su interacción con los receptores de superficie que fueron clasificados - por Ahlquist hace 35 años como adreno-receptores alfa y beta. El clasificó los receptores por la capacidad de reconocer las estructuras químicas de una serie de agonistas adrenérgicos y descartó - la situación tisular de los receptores así como su respuesta fisiológica final. Una droga o neurotransmisor puede tener muy diferentes acciones de tejido a tejido, dependiendo del tipo de receptores presentes y de los eventos bioquímicos que ocurren después de ocuparse el receptor. La clasificación original de receptores adrenérgicos, ya sea como alfa o como beta, posteriormente se expandió para incluir las subclases beta 1 y beta 2. De una manera sobresimplificada, los alfa receptores son más sensibles a la norepinefrina que al isoproterenol, mientras que lo contrario es verdadero --



para los receptores beta. Las subclases de receptores beta incluyen aquellos para los cuales la norepinefrina es un agonista casi tan potente como la epinefrina - receptores beta 1 - y aquellos para los cuales la norepinefrina es un agonista más débil que la epinefrina - receptores beta 2 -. La respuesta inotrópica y cronotrópica positiva de las catecolaminas, resulta de la interacción con los receptores adrenérgicos cardiacos beta 1. La musculatura lisa de algunos vasos y el músculo liso bronquial, tienen receptores beta 2. La interacción con estos receptores beta 2 agonistas resulta en vasodilatación y broncodilatación. El entendimiento de la subclasificación de receptores beta es esencial en cualquier discusión del uso de drogas beta-bloqueadoras en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, especialmente en pacientes con asma o enfermedad vascular periférica. Un avance relativamente reciente muy importante ha sido el del descubrimiento de subclases de los receptores alfa igual que como lo hay para los receptores beta. De esta forma se sabe que la estimulación de los receptores alfa que se encuentran localizados en la parte terminal del nervio y que son llamados receptores presinápticos, resulta en una liberación exocitótica disminuida de norepinefrina. Sin embargo, el grado de potencia de los agonistas y antagonistas alfa adrenérgicos para los receptores alfa "presinápticos" es diferente que para los receptores alfa postsinápticos "clásicos". Por ejemplo: La droga antihipertensiva Clonidina es relativamente más potente como un agente presináptico que como un agonista de receptor alfa postsináptico, mientras que el prazosin es una droga bloqueadora de los receptores alfa postsinápticos relativamente específica.



Estas observaciones han llevado a la clasificación de los receptores con propiedades farmacológicas de receptores postsinápticos - como " alfa 1 " y aquellos con propiedades de receptores presinápticos como " alfa 2 ". La clasificación de los receptores adrenérgicos en alfa 1 y alfa 2 deberá estar basada en la potencia de una droga agonista o antagonista aplicada a los receptores y no a la localización tisular de los receptores; esto es, ya sea que sean presinápticos o postsinápticos en cuanto a su localización. De hecho, hay datos que indican que receptores alfa 2 pueden estar localizados postsinápticamente en algunos lechos vasculares y en el cerebro. El mecanismo de acción de muchos agentes antihipertensivos ha sido entendido en base a la subclasificación de los receptores alfa.

En base a este sistema de neurona adrenérgica han sido usados varios grupos de antihipertensivos a los cuales se pueden agregar - otros como serían los vasodilatadores directos, los diuréticos, - las prostaglandinas, y un interesante grupo que incide sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona que no revisaremos por no ser punto clave en este trabajo, pues no es el propósito revisar cada uno de los medicamentos antihipertensivos haciendo una monografía sobre estos, sino llevar a cabo un trabajo prospectivo con un medicamento que ha sido poco usado en nuestro medio como antihipertensivo pero que en otra parte del mundo ha sido usado como para dar la suficiente experiencia que justifique su uso de una manera segura, se trata de la clorpromazina.

La cloropromazina fué estudiada en este trabajo en base a que la hipertensión arterial sistémica severa manifestada ya sea como crisis hipertensiva, hipertensión acelerada o hipertensión maligna, requiere de un manejo con antihipertensivos capaces de reducir la presión arterial a niveles seguros para lo cual se requiere frecuentemente de medicación intravenosa o sublingual. Para este propósito en especial, existe una variedad de drogas antihipertensivas con recomendaciones y cuidados especiales, siendo ampliamente usados el diazóxido, la hidralazina, la nifedipina y en otros lugares, la cloropromazina, habiendo sido referidas todas ellas como eficaces en la disminución de la presión arterial severa a niveles seguros.

La cloropromazina es el prototipo de las fenotiazinas por lo que tiene su mayor utilidad en el tratamiento de las psicosis figurando entre las drogas más usadas en la práctica médica. Fué sintetizada por Charpentier en 1949-1950 y fué Curvosier y cols. en 1953 quienes describieron un número muy grande de acciones manifestadas por la cloropromazina, incluyendo propiedades gangliolíticas adrenolíticas, antifibrilatorias, anticonvulsivas y antieméticas. Las acciones de la cloropromazina sobre el sistema cardiovascular son complejas porque la droga produce efectos directos sobre el corazón y los vasos sanguíneos y también indirectos mediante acciones sobre el sistema nervioso central y los reflejos autonómicos. En el hombre normal, la administración intravenosa causa hipotensión ortostática debida a una combinación de acciones centrales y bloqueo alfa adrenérgico periférico y taquicardia refleja. La terapéutica oral causa leve hipotensión y la presión sistólica

esta más afectada que la diastólica. Se desarrolla tolerancia al efecto hipotensivo y después de varias semanas de administración crónica, las presiones vuelven a la normalidad, pero cierto grado de hipotensión ortostática puede persistir indefinidamente. La cloropromazina tiene también una acción depresiva directa sobre el corazón; el músculo papilar del gato muestra una respuesta inotrópica negativa a concentraciones relativamente bajas de cloropromazina. La droga tiene acción vasodilatadora debida a sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo y a una acción directa sobre los vasos sanguíneos. Un aumento de la circulación coronaria puede resultar de la administración de la droga. También tiene un efecto antiarrítmico sobre el corazón que puede deberse a una acción tipo quinidina o a un efecto anestésico local. Los cambios del EKG incluyen prolongación de los intervalos Q-T y P-R, aplanamiento de la onda T y depresión del segmento S-T.

En base a la información previamente mencionada se efectuó una investigación prospectiva bajo las siguientes condiciones:

Aspectos éticos.- Puesto que el manejo usado en este trabajo ha sido previamente establecido en la literatura médica como aceptado, no fue necesario el consentimiento por escrito del paciente.

Desarrollo de la Investigación:

Objetivo.- Valorar la respuesta del tratamiento de urgencia de la hipertensión arterial severa con cloropromazina.

Duda original.- ¿ Es la cloropromazina un medicamento antihipertensivo útil, en el manejo de la hipertensión arterial sistémica

severa ?

Hipótesis.-

a).- El uso de la clorpromazina es siempre efectiva en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica severa cuando se usa en su forma intravenosa.

b).- El uso de la clorpromazina en su forma intravenosa no tiene ninguna complicación ni efecto indeseable cuando es utilizada en la hipertensión arterial sistémica severa.

Diseño de la investigación:

Criterios de inclusión.-

a).- Pacientes de cualquier edad o sexo que tuvieran una presión arterial diastólica igual o mayor de 120 mm de Hg.

b).- Pacientes que después de estar en decúbito dorsal por un tiempo de 60 minutos presentaban aún una presión arterial diastólica de 120 mm de Hg o más.

Criterios de No inclusión.-

a).- Pacientes con cardiopatía isquémica severa (con historia de infarto del miocardio o angor severo).

b).- Pacientes con insuficiencia renal con cifras de creatinina igual o mayor de 5 mg/dl.

c).- Pacientes con enfermedad vascular cerebral incluyendo aquellos con isquemia cerebral transitoria.

Material y métodos.- La toma de la tensión arterial se llevó a cabo por una misma persona en todos los pacientes, habiendo usado un baumanómetro de columna de mercurio con un maguillo estandar_

(12 x 35 cms), encontrándose el paciente sentado y tomándose como registro de presión diastólica el inicio de la fase cinco de los ruidos de Korotkoff. Las determinaciones se tomaron cada cinco minutos en un total de tres muestras para que el paciente fuera incluido. Se observó la respuesta al manejo durante las primeras cinco horas y se dividió el estudio en dos fases.

FASE I.- Se colocó al paciente en decúbito dorsal, se le canalizó una vena del antebrazo con solución glucosada al 5% para mantener la vena permeable y se tomaron muestras para urea y creatinina. Se mantuvo al paciente en observación durante una hora, si persistía con la hipertensión en las cifras mencionadas previamente para inclusión se procedió a continuar con la

FASE II.- Todos los pacientes que a su ingreso presentaron datos de encefalopatía hipertensiva o insuficiencia ventricular izquierda, se incluyeron directamente en esta fase.

En esta etapa a todos los pacientes se les administró cloropromazina I.V. de la siguiente manera; se usaron bolos de 2.5 mg de inicio, si no disminuyó la TA diastólica a 110 mm de Hg o menos se administró un segundo bolo de 5 mg a los 15 minutos de haber administrado el primero, si no existió respuesta a este segundo bolo, se administró un tercero de 10 mg después de 15 minutos del segundo y así se continuó con bolos de 10 mg I.V. C/15 minutos hasta llegar a un máximo total de cinco bolos en dos de los pacientes. En todos los pacientes se efectuaba la toma de TA y frecuencia cardiaca inmediatamente antes del siguiente bolo. Posterior a que se obtuvo la TA deseada, se efectuaron las tomas cada media hora, hasta completar cinco horas.

Resultados.- Fueron incluidos 23 pacientes a la primera fase pero siete de los pacientes presentaron una disminución de la tensión arterial diastólica a un nivel inferior de 110 mm de Hg por lo - estos no pasaron a la segunda fase y por lo tanto no recibieron - ninguna dosis de cloropromazina.

De los 16 pacientes que se incluyeron a la segunda fase 11 fueron del sexo femenino y 5 del sexo masculino. La edad global promedio del grupo fue de 54.3 años con una derivación estandar de 13.2 a En el grupo del sexo femenino se encontró un promedio de edad de 48.9 años (± 8.7 a.) y en el grupo del sexo masculino de 66.2 a (± 14.4 a.). El promedio de presión arterial sistólica encontrada en el grupo en general fue de 197 mm de Hg (± 15) y para la diastólica de 127 mm de Hg (± 6), las cifras promedio finales - fueron; para la sistólica 158 mm de Hg (± 12) y para la diastólica de 105 mm de Hg. Para lograr una disminución de la TA diastólica a niveles deseados se requirió de tres dosis (17.5 mg dosis total) de cloropromazina en cuatro pacientes, cuatro dosis (- 27.5 mg dosis total) en ocho pacientes y cinco dosis (37.5 mg - dosis total) en dos de los pacientes. Entre los efectos no deseados encontramos lo siguiente: 6 de los pacientes presentaron hipotensión ortostática, cuatro de ellos requirieron de cuatro bolos, mientras que los otros dos requirieron de cinco.

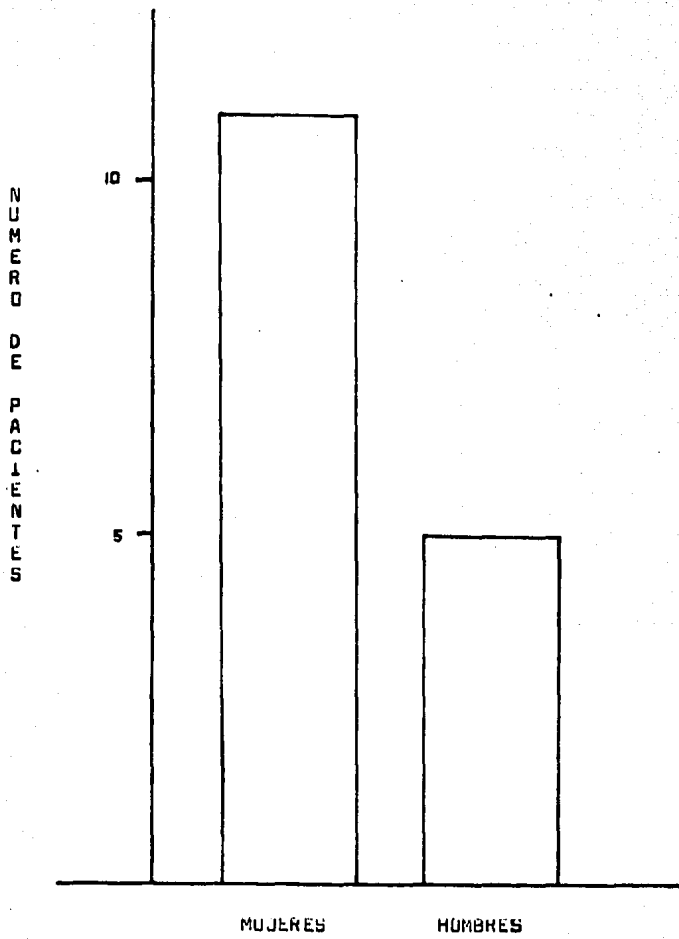
Uno de los pacientes posterior a la administración del tercer bolo presentó ausencia de signos vitales por lo que se procedió a colocarlo en posición de trendelenburg obteniéndose cifras tensionales de 110/60 mm de Hg, frecuencia cardiaca de 60 x' y frecuencia respiratoria de 15 x' aproximadamente al minuto de estar colocado en la posición mencionada y sin que se hubiera administrado

ningún medicamento adicional; esta medida ha sido previamente descrita y de no resultar se recomienda el uso de atropina I.V. en bolo.

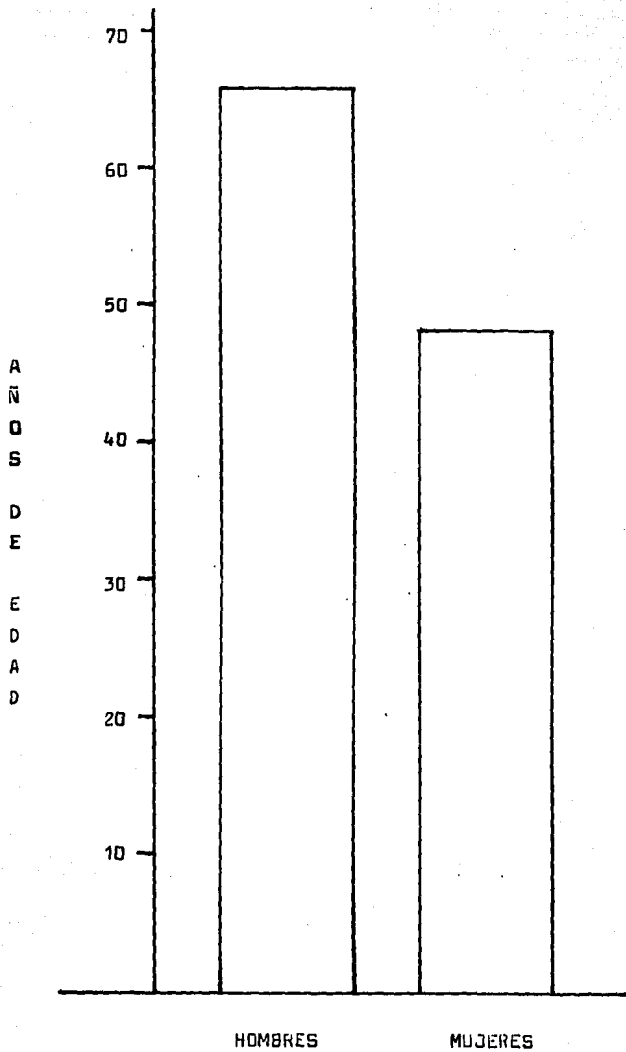
Discusión.- Es ya bien conocido que existe un gran número de medicamentos hipotensores que han probado ser de gran utilidad en el manejo de la hipertensión arterial sistémica severa y como ejemplo pudieran citarse el diazóxido, el nitroprusiato de sodio, la hidralazina, la nifedipina o bien el minoxidil, este último un vasodilatador sumamente potente de gran valor en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica maligna que se utiliza por la vía oral.

Un medicamento poco usado en nuestro medio ha probado ser de utilidad también en este tipo de casos en que se requiere una disminución rápida de la presión arterial, sin embargo, en este trabajo si bien fue obvia la respuesta hipotensora a la clorpromazina, también lo fueron los efectos no deseados de la misma. Es de hacer notar que en estudios previos no se han reportado de tal magnitud estas complicaciones, por lo que debemos suponer que esto sea quizá debido a que los requerimientos de la droga en nuestro medio o mejor dicho en nuestros pacientes sean menores o bien que el espacio de tiempo entre cada dosis deba ser más prolongado.

Dado que ha sido claro el efecto hipotensor del medicamento, debe ser de valor considerarlo en un caso de urgencia en que no contamos con otro tipo de antihipertensivo que haya previamente demostrado su eficacia y seguridad en el manejo de este tipo de pacientes.

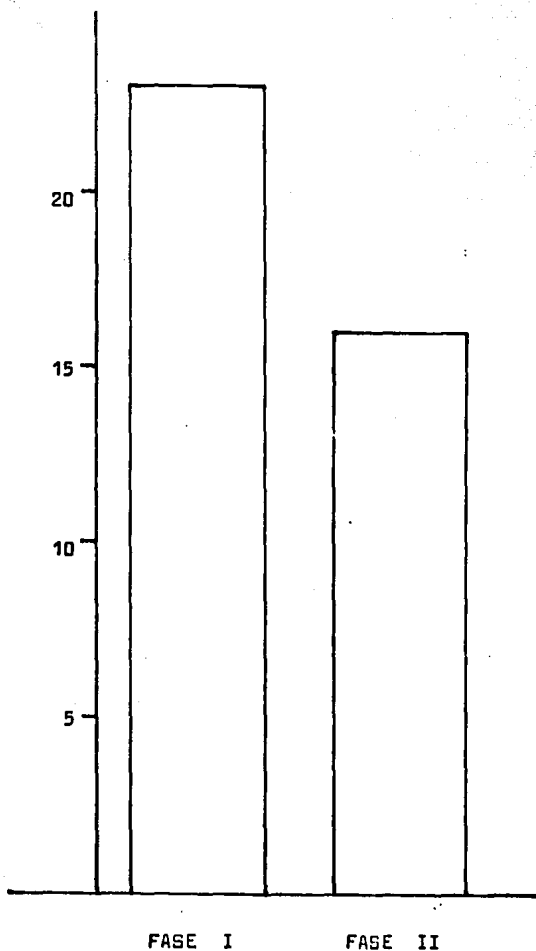


Distribución de los pacientes de acuerdo al sexo.



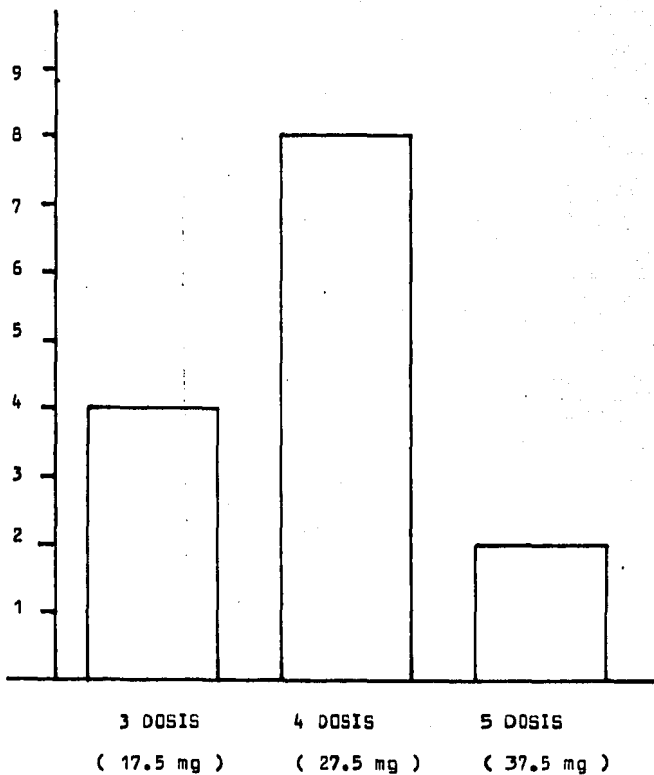
Promedios de edad en grupos de acuerdo al sexo.

NUMERO
DE
PACIENTES



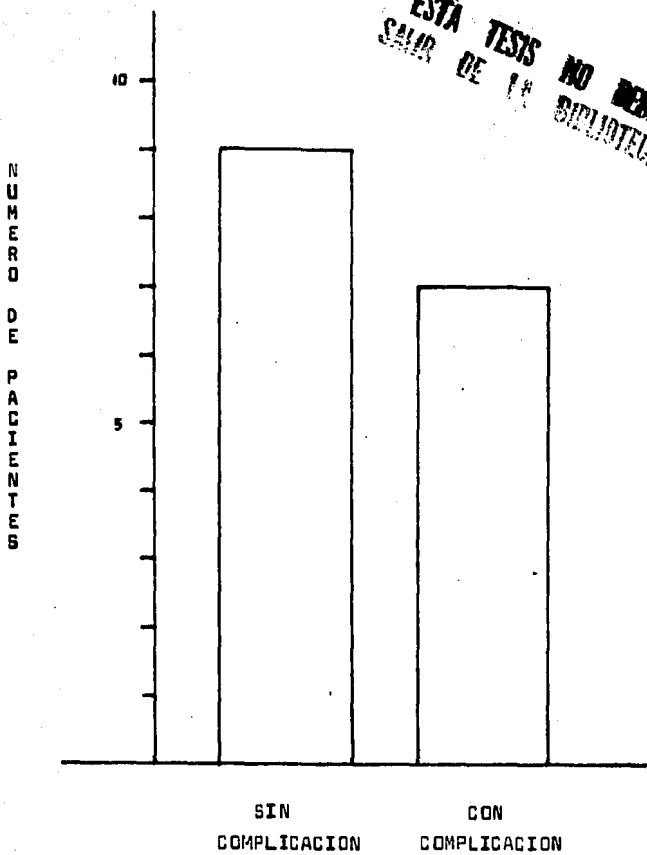
Número de pacientes que fueron incluidos a la Fase I
(primera columna) y número de pacientes que fueron
incluidos a la Fase II. (segunda columna)

NUMERO
DE
PACIENTES



Dosis totales recibidas. Las cifras entre paréntesis son las cantidades totales de clorpromezina recibidas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Distribución de grupos de acuerdo a si presentaron o no complicación por el manejo.

BIBLIOGRAFIA

1.- Ahlquist RP.

Present State of alpha and beta adrenergic drugs

The adrenergic receptor.

Am Heart J 92: 661-664, 1976.

2.- Axelrod J.

Catecholamines.

N Engl J Med. 287: 237-242, 1972.

3.- Colin T. Dollery.

Cardioselective vs Noncardioselective beta blockers
ers in hypertensive therapy.

Primary Cardiology Supp. Number 1; 64-68, 1980.

4.- Cruickshank.

The effect of beta blockers on the central ner--
vous system.

Primary Cardiology Supp. (1): 34-37, 1980.

5.- Dreslinski G., Frohlich E.

Diuretics in the treatment of hypertension.

Practical Cardiology, Vol 6, (6):132-146, May 1980

6.- Finnerty F.

Hypertension and pregnancy.

J Cardiovasc Med.: 559-568, June 1980.

7.- Franciosa J.

Hypertensive left heart failure. Pathogenesis
and therapy.

Hospital Practice. Vol 16 (2):77-84, Feb. 1981

8.- Gifford RW.

The management of hypertensive crisis

Oaks WW ed. Critical care of Medicine. New York

Grune and Straton, 81: 345-347, 1974.

9.- Gunnar Wallin B.

A Quantitative study of muscle nerve sympathetic
activity in resting normotensive and hypertensive
subjects.

Hypertension Vol 6 (8):67-77, March-April 1979

10- Hollifield JW.

Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive
effect in essential hypertension.

N Engl J Med 295:68-73, 1976.

11.- Iversen LL.

Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission.

Br J Pharmacol 41: 571-579, 1971.

12.- Kaplan MD.

Beta blockers in the treatment of hypertension
Primary Cardiology. Vol 6 (8):19-23 August 80

13.- Kapland MD.

Beta blockers in the treatment of hypertension
Primary Cardiology. Vol 6 (8):16-23, July 1980

14.- Miller WE.

Management of severe hypertension with intravenous injections of diazoxide.

Am J Cardiol. 24:870-875, 1969.

15.- Palmer RF.

Nitroprusside and dissecting aortic aneurysm

N Engl J Med. 294:1403-3, 1976.

16.- Pettinger.

Minoxidil and the treatment of severe hypertension.

N Engl J Med 303 (16):922, October 16 1980.

17.- Pettinger.

The minoxidil hystory.

Emergency Medicine . 36-40, Jan 30 1981.

18.- Ross J.

Las fenotiazinas y otros agentes antipsicoticos

En: Bases farmacologicas de la terapeutica

Panamericana 1982: 398-416.

19.- Slotkoff LM.

Prostaglandin A1 in hypertensive crisis.

Ann Intern Med. 81:345-347, 1974.

20.- Slotkoff LM.

Prostaglandins and hypertension .

Angiology 29: 320-325, 1978.

21.- Stamler J. What the latest hypertension findings

mean to you.

Modern ¹ed. 40-45, October 30-Nov 15, 1980

22.- Stamler.

The practical promise of beta blockers.

Therapaeia, 6-19: 58-60, Jan 1981.

23.- Townley

The effect of beta blockers therapy on respiratory function.

Primary Cardiology Supp. 1: 38-46, 1980.

24.- Valdez Gloria.

Minoxidil in moderate and severe hypertension

Hypertension Wiley medical publication 265-

270. 1981. N.Y.

25.- Vidt.

Treatment of hypertensive emergencies in the elderly.

Practical Cardiology 39 (2):55-65, Feb 1984.

26.- Weinshilboum

Antihypertensive drugs that alter adrenergic function.

Mayo clinic.proccidings 55(6):390-402, June 1980

27.- Poul Ebbe

Emergency treatment of severe hypertension -
evaluated in a randomized study.

Acta Med Scand 208:473-480, 1980.