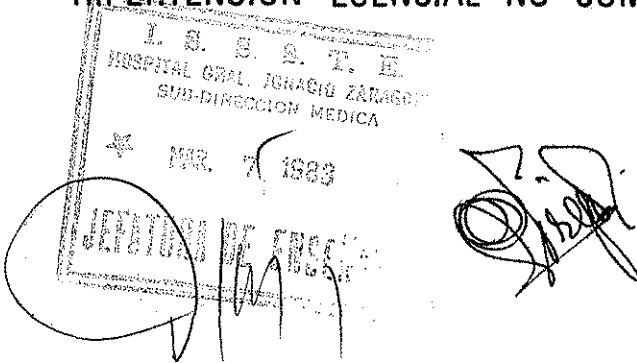


11227

TESIS DE POSGRADO

115

COMPARACION DE LOS EFECTOS ANTIHIPERTENSIVOS DE LA ASOCIACION DE UN BETA BLOQUEADOR CARDIOSELECTIVO (METOPROLOL) Y UN DIURETICO TIAZIDICO (HIDROCLOROTIAZIDA) CON LA TIAZIDA SOLA EN PACIENTES CON HIPERTENSION ESENCIAL NO COMPLICADA



QUE PARA OBTENER EL CERTIFICADO DE  
MEDICINA INTERNA  
PRESENTA EL DOCTOR  
GERMAN KAMAR APUD

~~XXXXXXXXXX~~ 2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Este trabajo se realizó en el departamento de cardiología - del Hospital " General Ignacio Zaragoza" I.S.S.S.T.E.

Bajo la dirección del Dr EN - RIQUE GOMEZ ALVAREZ Jefe del servicio de Cardiología y -- Hemodinamia del mismo hospital.

Colaboran,do para su realización el servicio de Medicina Interna.

## INTRODUCCION

La hipertensión arterial es uno de los problemas de salud pública mas importante que enfrenta el pais. El estudio del municipio de Toluca (I) reveló que el 16.91% de 304,117 personas investigadas padecian hipertensión arterial. Se sabe además que la importancia de este padecimiento no radica tan solo en su frecuencia sino en sus nocivos efectos cardiovasculares y sus complicaciones renales, cardíacas y cerebrales que acortan significativamente la vida de los individuos que la sufren y causan lesiones invalidantes (2,3,4,5).

### HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSION ESCENCIAL NO TRATADA

Edad	Herencia-Ambiente		
0-30	<u>Prehipertensión</u>		
	Aumento del gasto cardiaco		
20-40	<u>Hipertensión temprana</u>		
	Aumento de resistencias perifericas		
30-50	<u>Hipertensión establecida</u>		
	Ateroesclerosis acelerada		
40-60	<u>Hipertension complicada</u>		
<u>CARDIACO</u>	<u>AORTICO</u>	<u>RENAL</u>	<u>CEREBRAL</u>
Crecimiento	Aneurisma	Arterioesclerosis	Trombosis
Insuficiencia	Embolia	Insuficiencia	Hemorragia
Infarto	Oclusion de ramas.		Embolia

1.5% curso acelerado

maligno

(Tomado de Kaplan N.M. Clinical Hypertension. WW 1978 2 ed)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es un hecho de observación reiteradamente confirmado que el tratamiento antihipertensivo reduce importantemente este riesgo (5) y mejora el pronóstico del paciente hipertenso, y pese a esto es lamentable que solo una minoría de pacientes que son conocidos portadores de hipertensión arterial tienen un control adecuado de las cifras tensionales.(6). Entre los muchos factores que explican este fenómeno esta la relacion inversa entre la complejidad del tratamiento y la obediencia del mismo (7). El empleo de los diureticos Tiazídicos y los bloqueadores de los receptores B adrenérgicos ha sido cada vez mas frecuente como drogas de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada y no complicada, por su eficacia antihipertensiva, su relativa falta de efectos indeseables y la sencillez de su régimen de administración.

El proposito de esta tesis es la de estudiar los efectos antihipertensivos de una asociacion de Metoprolol, un bloqueador selectivo beta adrenérgico y una dosis pequeña de Hidroclorotiazida, comparado contra una Tiazida sola observando los efectos de ambos sobre el Potasio, Acido Urico y Glucosa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## FARMACOLOGIA

METOPROLOL. El metoprolol es un antagonista adrenérgico beta I relativamente selectivo desprovisto de actividad agonista. Inhi-  
be eficazmente las respuestas inotrópicas y cronotrópicas al isoproterenol; su respuesta en este sentido es semejante al propranolol. En contraste para inhibir la respuesta vasodilatadora al isoproterenol la dosis de metoprolol debe ser de 50a 100 veces mayor que la del propranolol. Esta relativa selectividad Beta I del metoprolol es la base de su ventaja terapéutica potencial sobreagentes menos selectivos (II).

Absorción, Distribución y excreción. El metoprolol se absorbe con rapidez y eficiencia en el tracto gastrointestinal. Esta su-  
jeta a metabolismo de primer paso en el hígado, y en el hombre so lo alrededor del 40% de la droga llega a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a los 90 minutos. El metoprolol tiene una vida media relativamente breve en el plas  
ma, tres horas término medio. La droga se metaboliza ampliamente -  
en el organismo y el 10% se excreta sin cambios en el organismo. Los metabolitos del metoprolol, que incluyen compuestos hidroxilados y O-desmetilados, no parecen tener actividad farmacológica significativa.

Toxicidad, efectos secundarios y precauciones. El metoprolol causa cierta reducción del volumen espiratorio forzado en pacientes asmáticos. A diferencia del propranolol el metoprolol no inhi  
be mayormente la broncodilatación inducida por el isopreterenol. El metoprolol reduce la actividad plasmática de renina en pacientes hipertensos y en sujetos normales e inhibe el aumento de acti  
vidad plasmática de renina inducidos por el stress cardiovascular, como la estacion prolongada de pie.



La liberación de insulina mediada por betarreceptores se inhibe -- hasta cierto punto con esta droga. Los efectos secundarios más -- comunes propios de la administración de metoprolol son fatiga , mareos, cefalalgia e insomnio. Estos efectos no son generalmente lo bastante graves para exigir la suspensión del tratamiento. Lo mismo que todos los antagonistas beta adrenérgicos , el metoprolol no debe usarse si hay riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva, así como en los pacientes con trastornos en la conducción cardiaca.

Usos terapéuticos. El metoprolol es un eficaz antihipertensivo en el tratamiento de la enfermedad leve o moderada. Se administra a menudo combinado con otras drogas antihipertensivas (II).

BENZOTIAZIDAS. El mecanismo de acción preciso de los diuréticos tiazídicos como agentes antihipertensivos es desconocido -- aunque los efectos beneficiosos parecen deberse a una alteración -- del balance de sodio. Al iniciarse el tratamiento con una tiazida sola, el gasto cardíaco disminuye así como el volumen sanguíneo. -- Durante la terapéutica crónica, el gasto cardíaco se normaliza , la resistencia vascular periférica disminuye y hay una pequeña reducción persistente en el agua extracelular y el volumen plasmático.

Como las mediciones hemodinámicas indican que las tiazidas disminuyen las resistencias vasculares a nivel periférico, se ha sugerido una acción directa de estas drogas sobre el musculo liso arterial.

Los efectos secundarios que complican más frecuentemente su uso en el tratamiento de la hipertensión son la hipokalemia, hiperglicemia e hiperuricemia.

Es necesario tomar precauciones especiales para asegurar una adecuada ingesta dietética de potasio en los pacientes que reciben una tiazida y digital simultáneamente.



PROPOSITO

Comparar el efecto antihipertensivo de una asociación con dosis fijas de un bloqueador beta-adrenérgico cardioselectivo- (metoprolol), y un diurético tiazídico (hidroclorotiazida), a dosis bajas, contra la de la tiazida administrada aisladamente mediante un estudio doble ciego y cruzado en un grupo de pacientes con hipertensión arterial esencial moderada (grados I y II de la clasificación de la O.M.S.).

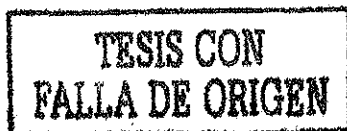
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A-A



Material y metodos. Se estudiaron 23 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que se categorizaron en las clases I y II de la clasificación de la O.M.S. Es decir sin repercusión orgánica demostrable e a lo mas con datos de hipertrofia ventricular izquierda, a quienes se registraron al final de la fase de observación inicial (fase I del protocolo) presiones diastólicas entre 95 y 125 mm Hg por lo menos en tres ocasiones. No se incluyeron para los propósitos de este estudio aquellos pacientes con datos clínicos o electrocardiográficos de cardiopatía isquémica (angina típica, infarto del miocardio reciente o antiguo o electrocardiograma sugestivo de isquemia miocárdica) - también fueron motivo de no inclusión las siguientes causas; insuficiencia renal crónica o aguda, insuficiencia cardiaca congestiva o gran cardiomegalia, gota o hiperuricemia conocida, Bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia sinusal sintomática, valvulopatía severa, enfermedades sistémicas graves, diabetes mellitus, hipertensión arterial secundaria, asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva cronica avanzada.

Los pacientes que recibían antes otro tipo de medicación antihipertensiva fueron puestos en un período de limpieza (wash-out) de 8 días. Todos los pacientes entraron después a un período inicial (fase I) de dos semanas de duración, lapso en el cual fueron examinados cada 8 días. La presión arterial se determino por el método esfigomanométrico usando el quinto ruido de la escala para determinar la cifra diastólica después de 3 minutos de que el paciente adoptara el decúbito súpino. La frecuencia cardiaca fue determinada por auscultación en la misma posición. Veintitres pacientes que al finalizar la fase de placebo seguían con cifras diastólicas entre 95 y 125 mm Hg fueron repartidos al azar en dos grupos que recibirían diferente tratamiento en forma doble ciego.



Se usaron tabletas que contenían 100 mgr de metoprolol y 12.5 mg de hidroclorotiazida y otras que contenían 50 mgr de hidroclorotiazida. Las tabletas de los dos tratamientos y la del placebo eran idénticas en forma, dimensiones, sabor y color. En esta fase se determinó glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio y potasio séricos. La fase II del protocolo se caracterizó -- porque los pacientes durante 8 semanas tenían uno u otro tratamiento ( 1 tableta por la mañana). En esta lapso fueron examinados cada 15 días y la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y los efectos indeseables fueron consignados según la siguientes -- escala:

Ligeros: Si los efectos no interfieren con la vida diaria del sujeto.

Moderados: Si los efectos interfieren con la vida diaria del paciente pero son aceptables para el sujeto y para el médico.

Severos: Si los efectos interfieren con la vida diaria del sujeto, inaceptables para el paciente o para el médico obligando a interrumpir o modificar el tratamiento.

Al cabo de 8 semanas se determinaron las mismas variables de laboratorio y los pacientes entraron a la fase III o intermedia, en la que por dos semanas se les medicó con placebo y al final de las cuales se repitieron los estudios de laboratorio. En la fase IV y ultima del estudio los pacientes recibieron otro tratamiento. El examen clínico siguió teniendo lugar cada dos semanas y al final del período de 8 semanas se determinaron las variables de laboratorio.

Los datos fueron analizado mediante procedimientos estadísticos no paramétricos para datos normales distribuidos y teniendo una  $p < 0.05$  como el límite de la significación.

Las características de los pacientes agrupados se resumen en las tablas I y II.



TABLA I

TABLA II

GRUPO "A"

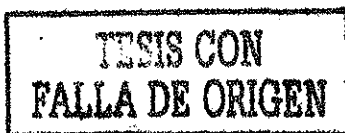
GRUPO "B"

GRUPO "A"		GRUPO "B"	
Nº. DE PACIENTES	II	Nº. DE PACIENTES	II
SEXO FEMENINO	7	SEXO FEMENINO	8
SEXO MASCULINO	4	SEXO MASCULINO	4
EDAD	43.3 ± 6 AÑOS	EDAD	43.2 ± 5 AÑOS
CLASIFICACION OMS		CLASIFICACION OMS	
	CLASE I 9		CLASE I 9
	CLASE II 2		CLASE II 3

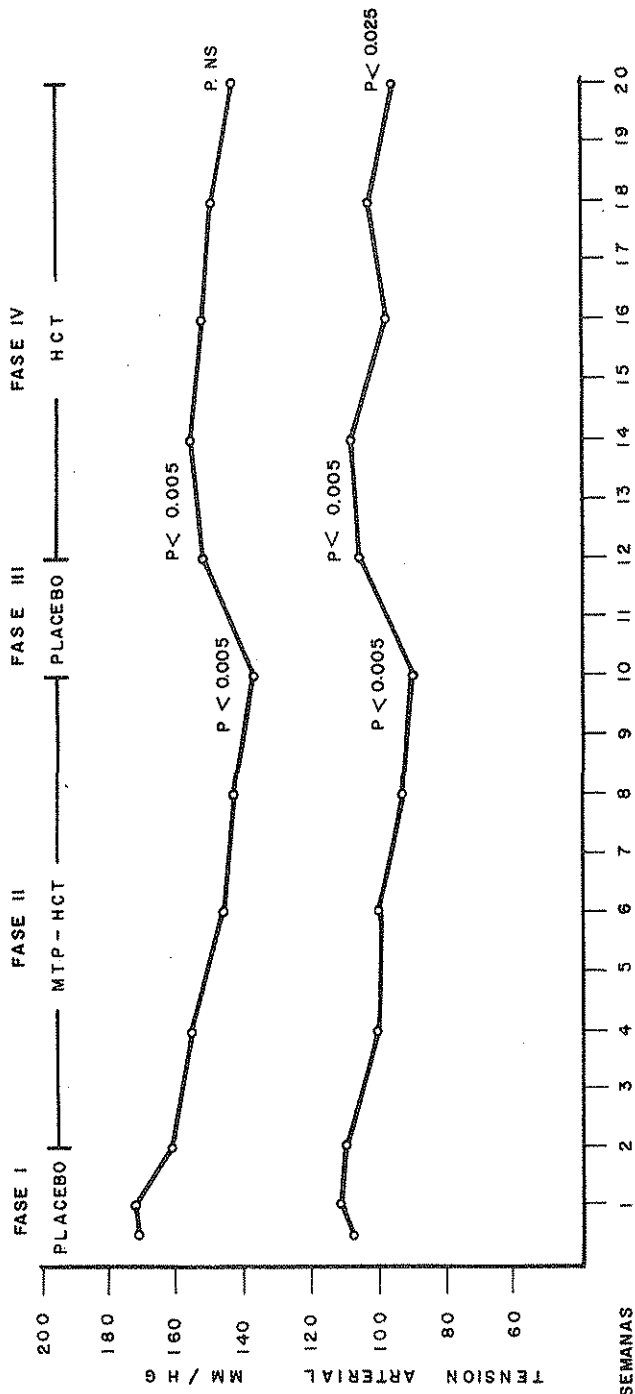
Resultados. 23 pacientes fueron incluidos en un periodo de seguimiento de 20 semanas de Octubre de 1981 a febrero de 1982. Durante este periodo los pacientes se dividieron en 2 grupos, uno de 11 y otro de 12 pacientes. Previamente no fueron incluidos 12 pacientes por no ajustarse a los requerimientos del protocolo. El grupo A constituido por 11 pacientes mostraron hipertensión arterial sostenida en el periodo de placebo ( $160 \pm 21/110 \pm 7$ ). Este grupo recibió metoprolol - hidroclorotiazida durante las siguientes 8 semanas observándose una reducción significativa ( $p < 0.005$ ) de la presión arterial sistólica y diastólica. Posteriormente se administró placebo por 2 semanas obteniéndose cifras de tensión arterial similares a las observadas en la etapa de control ( $p < 0.005$ ). A continuación se administró durante las últimas 8 semanas del estudio hidroclorotiazida observándose descenso de la TA diastólica ( $p < 0.25$ ) y sin cambios en la tensión arterial sistólica. (Grafica 1).

El grupo B fue integrado por 12 pacientes que mostraron hipertensión arterial significativa durante el periodo control (sistólica  $178 \pm 13.7$  - diastólica  $113 \pm 6.8$ ). Durante las primeras 8 semanas recibieron hidroclorotiazida observándose reducción tanto de la tensión arterial diastólica ( $p < 0.25$ ) como de la sistólica ( $p < 0.25$ ). Durante el periodo de limpieza no hubo cambios en relación a la etapa previa. En las siguientes 8 semanas se les administró metoprolol- hidroclorotiazida encontrándose disminución significativa de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica con  $p < 0.05$  en ambas. (Grafica 2).

En cuanto al efecto de los fármacos administrados sobre los exámenes de laboratorio, únicamente se observó disminución significativa del potasio sérico ( $p < 0.05$ ) en el grupo B durante la administración de la hidroclorotiazida (grafica 3). No hubo cambios significativos en el resto de los parámetros.



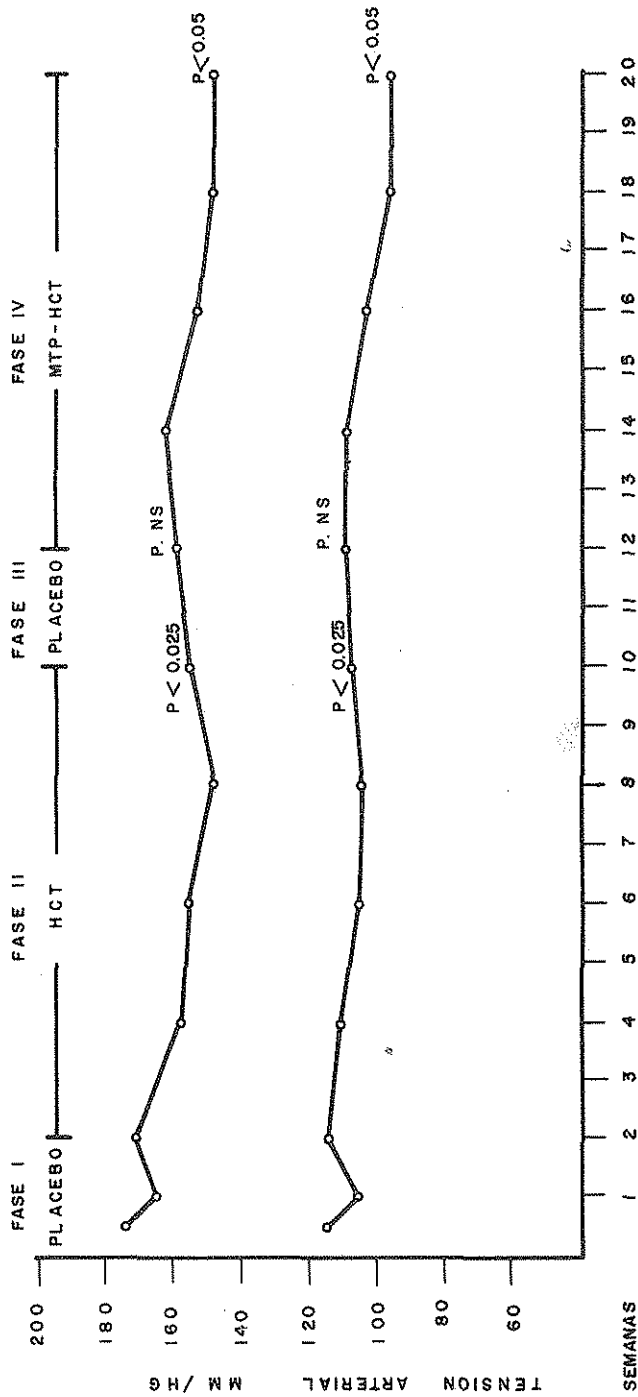
# GRAFICA I



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

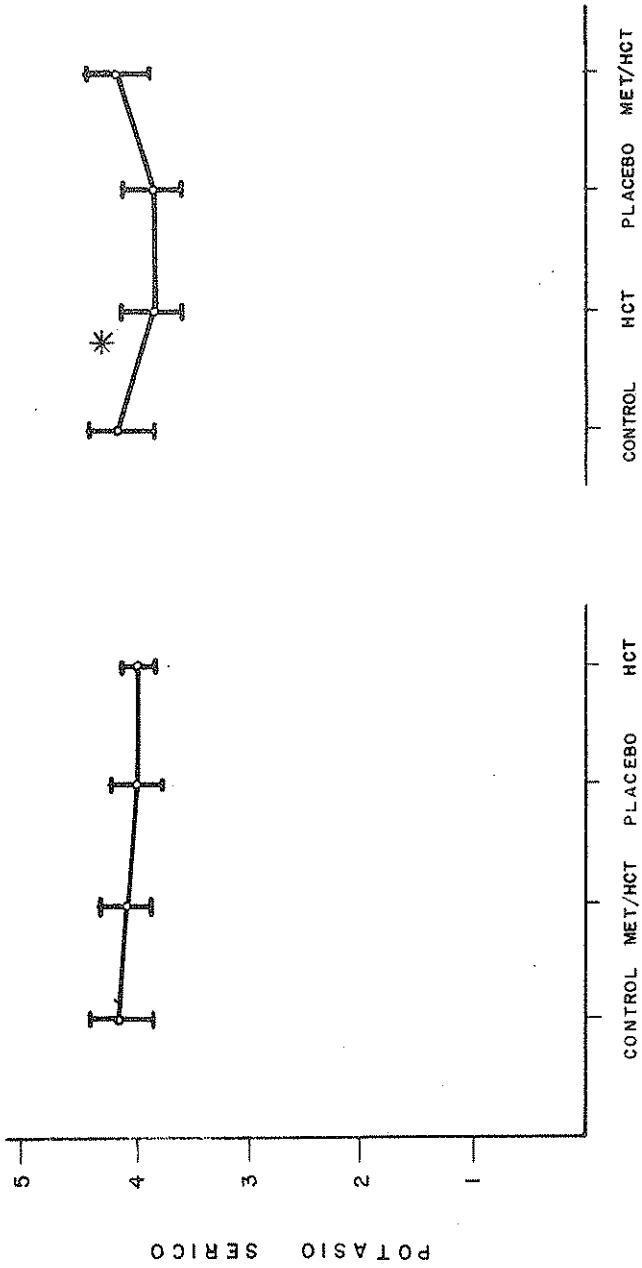
7-A

# GRAFICA 2



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 3



\* P. < 0.05

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

7c

# TABLA III

SINTOMAS	INICIAL	PLACEBO	HCT	PLACEBO	METOPROLOL
CEFALEA	13	10	5	6	5
FOSFENOS	4	1	1	1	1
ACUFENOS	4	1	1	1	1
MAREOS	7	3	2	3	2
INSOMNIOS	1	2	1	2	0
FATIGABILIDAD	5	0	0	0	0
DISNEA	1	0	0	1	0

7-0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Los síntomas iniciales mas comunes fueron la cefalea, los mareos, fosfenos y acúfenos. Todos ellos disminuyeron significativamente con la administración tanto del placebo como de las drogas administradas (tabla III).

En relación a los efectos indeseables no se registraron molestias significativas a lo largo de la prueba.

En lo referente a la frecuencia cardiaca en el grupo A se observó un incremento de  $79.2 \pm 10.1$  (final de la primera fase) a  $82 \pm 4.6$  (final de la segunda fase). En el grupo B se observó un decremento de  $84.3 \pm 6.7$  (final de la primera fase) a  $76.7 \pm 7.3$  (final de la segunda fase).

Discusion. El proposito de esta tesis fue demostrar la eficacia de la asociación de un diurético tiazídico y un beta bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos. En ambos grupos de pacientes se demostró que la administración de metoprolol e hidroclorotiazida disminuye en forma significativa las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica mostrando ser superior a la administración de hidroclorotiazida sola en forma significativa. No hubo reacciones indeseables atribuidas al medicamento durante la prueba que obligaran a suspender el estudio, así como tampoco cambios bioquímicos significativos.

Un hecho llama la atención y es que el efecto de la combinación de metoprolol e hidroclorotiazida desaparece durante el placebo, en cambio el de la hidroclorotiazida aislada parece ser mas prolongado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los síntomas iniciales mas comunes fueron la cefalea, los mareos, fosfenos y acúfenos. Todos ellos disminuyeron significativamente con la administración tanto del placebo como de las drogas administradas (tabla III).

En relación a los efectos indeseables no se registraron molestias significativas a lo largo de la prueba.

En lo referente a la frecuencia cardiaca en el grupo A se observó un incremento de  $79.2 \pm 10.1$  (final de la primera fase) a  $82 \pm 4.6$  (final de la segunda fase). En el grupo B se observó un decremento de  $84.3 \pm 6.7$  (final de la primera fase) a  $76.7 \pm 7.3$  (final de la segunda fase).

Discusion. El proposito de esta tesis fue demostrar la eficacia de la asociación de un diurético tiazídico y un beta bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos. En ambos grupos de pacientes se demostró que la administración de metoprolol e hidroclorotiazida disminuye en forma significativa las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica mostrando ser superior a la administración de hidroclorotiazida sola en forma significativa. No hubo reacciones indeseables atribuidas al medicamento durante la prueba que obligaran a suspender el estudio, así como tampoco cambios bioquímicos significativos.

Un hecho llama la atención y es que el efecto de la combinación de metoprolol e hidroclorotiazida desaparece durante el placebo, en cambio el de la hidroclorotiazida aislada parece ser mas prolongado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### BIBLIOGRAFIA

- I. González A. Alcocer L. Chávez R. Epidemiología de la hipertensión arterial en México. Monografía del consejo mexicano contra la hipertensión arterial. México 1976.
2. Kaplan N.M. Clinical Hypertension. The Williams Wilkins Co . Baltimore 1978. Segunda edición.
3. Kannel W.B. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. Progr. Cardiovasc. Dis. 17:5 , 1974.
4. Zajarías S. Mendez L. y Ramos J. Causas de muerte en la hipertensión arterial esencial. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 30:51 - 1960.
5. Veterans administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents: JAMA 213:1143, 1970.
6. Freis ED: Medical treatment of chronic hypertension. Med. Concept Cardiovasc. Dis. 40:17, 1971.
7. Finnerty FA: The Hypertensive problem: What we can do about it Circulation 48:681 , 1973.
8. Tarassi R.C.: Diuretic drugs: Mechanism of antihypertensive action. En: Hypertension mechanisms and management, Onesti G , Kim KA and Moyer JH, edit. Grune and Stratton, New York Ia. ed 1973.
9. Laragh, JH: A modern system for treating hypertension ; renin profiling as a guide. brit J. Clin. practice 32 ( supl I ) ; 46 ; 1978.
10. Bengstone C: Metoprolol and hidroclorotiazida in fixed combination in the treatment of arterial hypertension. Curr. Ther. Res. 26: 394 , 1979.
- II. Goodman y Gilman: Las bases farmacologicas de la terapeutica. Ed. Medica panamericana 1981, sexta edición.