



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN  
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**TÉSIS**

**RESPUESTA DE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA CON  
METOPROLOL GI COMPARADA CON SELOKEN ZOK EN  
HIPERTENSOS GRADO 1 Y 2.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. OSCAR MEDRANO DÍAZ**

**ASESORES**

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA**

**DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA**

Morelia, Michoacán. Agosto del 2008.





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

**DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL

---

**DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. RAÚL LEAL CANTU**  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

---

**DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA**  
PROFESOR DEL CURSO

---

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA**  
ASESOR DE TESIS

---

**DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA**  
CO-ASESOR DE TESIS

---

**Dr. OSCAR MEDRANO DÍAZ**  
TESISTA

## DEDICATORIA

*“El médico no es un mecánico que deba arreglar un organismo enfermo como se arregla una máquina descompuesta. Es un hombre que se asoma sobre otro hombre, en un afán de ayuda, ofreciendo un poco de ciencia y un mucho de comprensión y simpatía”*

*Dr. Ignacio Chávez.*

*A mi madre y mis hermanos por todo su apoyo en mi formación profesional, a mi esposa Laura por su comprensión y paciencia, así como a mi padre que aunque ya no está conmigo en forma física, pero que estoy seguro que él deseaba que lograra este paso en mi vida.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por su apoyo para mi desarrollo en la vida y a nivel profesional, por enseñarme el camino correcto y que las cosas se obtienen a base de trabajo.

A mis hermanos por brindarme su cariño y el contar con ellos en las decisiones que he tomado en mi vida.

A mi esposa Laura Isela Rodríguez Piedra por su amor, y perseverancia en todo lo que realizo.

Al Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa y a la Dra. Ma. Sandra Huape Arreola por tutoría y enseñanza en este trabajo, ya que sin ellos no hubiera sido posible.

Al Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos por apoyar el financiamiento de este proyecto y facilitarnos las instalaciones de la Unidad de Investigación “Mario Alvizouri Muñoz” del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

A mi compañera Dra. Ana Rosa Escobedo, ya que formamos un buen equipo y lo más importante es que se arraigo una amistad que ya tenemos de muchos años.

A mis profesores del servicio de Medicina Interna, por sus enseñanzas y platicar sus experiencias para mi formación como médico internista y además por su amistad brindada durante estos cuatro años.

A mis compañeros residentes por compartir momentos increíbles que no se repetirán y por tolerar situaciones en que no concordábamos.

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.	
1.1 Métodos en el dominio del tiempo	4
1.2 Métodos en el dominio de la frecuencia	5
I.2 Correlaciones fisiológicas con la variabilidad de la frecuencia cardíaca	7
I.3 Valores normales de las medidas estándar de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	8
II. OBJETIVO GENERAL	14
III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
IV. HIPÓTESIS	15
V. JUSTIFICACIÓN	15
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	16
VII. RESULTADOS	21
VIII. DISCUSIÓN	33
IX. CONCLUSIONES	38
X. BIBLIOGRAFÍA	39

## **RESPUESTA DE LA ACTIVIDAD AUTONOMICA CON METOPROLOL GI COMPARADA CON SELOKEN ZOK EN HIPERTENSOS GRADO 1 Y 2.**

### **INTRODUCCIÓN.**

La hipertensión arterial (HTA), es un factor de riesgo cardiovascular. Debido a su elevada prevalencia y su importancia como factor de riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, la hipertensión arterial es una de las patologías de mayor importancia en la práctica diaria. Esto se sustenta en las evidencias de una relación directa entre el incremento de la presión arterial (PA) y el aumento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular (1).

En diversos estudios de intervención se ha demostrado una importante reducción en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular cuando los valores de presión arterial se disminuyen en forma efectiva y sostenida. En este sentido existen evidencias (3-5) que demuestran que una reducción de la presión arterial de 5-6 mm Hg produce un decremento del 38% de eventos cerebrovasculares.

Los bloqueadores beta se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA durante las últimas 5 décadas y las guías de práctica clínica los han mantenido en esta relevante posición. Además de su validez antihipertensiva, este hecho se basa en ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (2).

El uso de bloqueadores beta y diuréticos como fármacos de inicio en la terapéutica antihipertensiva, se basan en el largo tiempo de permanencia en el mercado, su seguridad y fundamentalmente su bajo precio.

Los efectos benéficos de la disminución de la presión arterial sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular y en la mortalidad relacionada a la misma han sido documentados en varios estudios clínicos controlados y aleatorizados. Un meta-análisis de 17 estudios de terapia con diuréticos o beta-bloqueadores (BB) al inicio de la década de los 90's mostró que estos agentes reducían la presión arterial diastólica y sistólica, el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, muerte cardiovascular y muerte total (2).

En la selección del tratamiento antihipertensivo deben de tomarse en cuenta variables como las características demográficas, la presencia de enfermedades concomitantes que pueden ser afectadas por el agente antihipertensivo, la calidad de vida, el costo del medicamento y el uso de otras drogas que pueden interactuar (6).

Tradicionalmente se ha recomendado iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial por medio de monoterapia, a excepción del paciente en estadio 2, en el cual se recomienda el uso de dos drogas (6). Hoy en día se deja libertad al médico para que opte por una de las siguientes alternativas: Diuréticos, beta bloqueadores, alfa bloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de acuerdo con las características propias de cada paciente.

Pese a el número de fármacos antihipertensivos, el manejo terapéutico de la hipertensión arterial en la practica diaria requiere tomar en cuenta diversos factores, no solo la respuesta terapéutica, la adherencia del paciente al fármaco, la eficacia farmacológica, los efectos colaterales y las bases fisiopatológicas, sino también costos del tratamiento., el ambiente socioeconómico y la educación, entre otros, se requiere también la elección de fármacos con vida media prolongada (índice valle/ pico óptimo), a fin de asegurar una cobertura terapéutica apropiada a lo largo de las 24 horas.

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en el mundo occidental. La muerte súbita, tiene una frecuencia de 0,1 a 0,2 % en la población global, y su presentación se incrementa dramáticamente en los individuos que sufren de enfermedad coronaria (1).

En las dos últimas décadas hemos conocido la relación entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y la mortalidad cardiovascular, incluyendo la muerte súbita. El SNA juega un papel fundamental en el control de la presión arterial y frecuencia cardíaca y por lo tanto, puede ser considerado un importante factor fisiopatológico en el desarrollo de la HTA. Evidencias experimentales de la asociación entre la probabilidad de tener arritmias malignas y el incremento del tono simpático o la disminución del tono vagal, han estimulado a desarrollar marcadores cuantitativos de la actividad del sistema nervioso autónomo.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) representa uno de los marcadores más prometedores. La aparente facilidad de esta medida ha popularizado su uso; sin embargo, la importancia y significado de diferentes medidas de la VFC son más complejos y pueden inducir conclusiones incorrectas o extrapolaciones infundadas.

Aunque el nombre de variabilidad de la frecuencia cardíaca implica una medida de la frecuencia cardíaca, el término es engañoso. La VFC es la medida de la variación de un ciclo cardíaco normal al siguiente latido normal. No debe ser confundida con la frecuencia cardíaca media u otras medidas del registro electrocardiográfico ambulatorio.

La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca constituye un parámetro, obtenido de forma no invasiva, de gran utilidad para la valoración de la actividad del sistema nervioso autónomo, que nos permite aproximarnos a conocer el grado de neuropatía autonómica cardiovascular que acompaña a diversas situaciones patológicas.

La actividad de los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo participan en la génesis de diferentes arritmias; la hiperactividad simpática descende el umbral para la fibrilación ventricular y, por el contrario, la hipertonía vagal lo incrementa y parece prevenir el desarrollo de arritmias ventriculares malignas.

Diferentes estudios han analizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca como medida no invasiva del balance autonómico y han

aportado una información valiosa sobre la arritmogénesis en diferentes patologías (13, 14).

Desde la década de los 80 hemos asistido a una explosión de estudios que utilizan la electrocardiografía ambulatoria para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, trasplante cardíaco, hipertensión, prolapso valvular mitral, enfermedades neurológicas, neuropatía diabética, insuficiencia renal y tras la administración de ciertos fármacos (14).

Las diferentes Sociedades médicas consideran la determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca como un método de investigación clínica y todavía no como un método clínico de rutina. Sin embargo, a partir del rápido desarrollo tecnológico es probable que su determinación constituya, en un futuro próximo, un parámetro de gran valor clínico (15). Los dos métodos empleados para su cálculo requieren una adecuada determinación de la onda R.

### *MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA.*

#### Métodos en el dominio del tiempo:

Los métodos e índices utilizados en el dominio del tiempo se basan en la cuantificación de las variaciones de la duración de los ciclos cardíacos o de la frecuencia cardíaca durante intervalos de tiempo seleccionados. Con este método se determinan en un

momento del tiempo los intervalos entre latidos sucesivos normales o la frecuencia cardíaca instantánea.

En un registro continuo de ECG, se detecta cada complejo, y se determinan los intervalos NN (todos los intervalos entre complejos QRS adyacentes resultantes de despolarizaciones sinusales).

#### Métodos estadísticos:

- SDNN.
- SDANN.
- RMSSD.
- SDNN índice.
- SDSD.
- NN50.
- PNN50.

#### Métodos geométricos:

- Índice triangular de la VFC.

## Métodos en el dominio de la frecuencia:

Representa otro método de describir los fenómenos rítmicos, la expresión en términos de frecuencia, es decir, cuántos ciclos de un determinado suceso ocurren en un período de tiempo determinado. Habitualmente se usa la unidad Herz para medir la frecuencia, un ciclo por segundo, y se abrevia Hz. Si la frecuencia cardíaca fuera de 72 lat/min fija, entonces sería 1,2 Hz; como habitualmente es variable, seremos capaces de registrar múltiples frecuencias en cada estudio (componentes o espectros de frecuencias).

Existen varios métodos por los que se descompone una señal (la serie temporal determinada por los ciclos cardíacos consecutivos) en los componentes periódicos que la forman, cuantificando la magnitud de cada una de las frecuencias constituyentes.

Los componentes quedan agrupados en una banda o espectro en donde se delimitan aquellos componentes asociados a variaciones originadas por la respiración (modulación respiratoria de la actividad vagal) que habitualmente están comprendidos entre 0,40 y 01,15 Hz (variaciones que se repiten cada 2,5 a 6,6 s), así como componentes de menor frecuencia, alrededor de 0,1 Hz (variaciones cíclicas que se repiten cada 10-20 s) originados conjuntamente por los sistemas simpático y parasimpático.

Si la duración de los registros lo permite, pueden obtenerse componentes del espectro de frecuencias todavía menores, es decir, las que corresponden a variaciones cíclicas que se repiten con

intervalos de tiempo mayores (minutos u horas) y que corresponden a frecuencias del espectro inferiores a 0,01 Hz (16, 17).

El análisis espectral (Power spectral density: PSD) solamente se puede obtener mediante algoritmos matemáticos. Los métodos para calcular el PSD pueden ser generalmente clasificados como no paramétricos y paramétricos. En ambos casos se asume que las condiciones de la señal son estacionarias. Las ventajas de los métodos no paramétricos son la simplicidad del algoritmo empleado (transformada rápida de Fourier en la mayoría de los casos) y alta velocidad del procesado, mientras que las ventajas de los métodos paramétricos son que pueden distinguirse componentes espectrales independientemente de la frecuencia de banda seleccionada, y fácil post procesado de espectro de frecuencias con cálculo automático de los componentes de alta y baja frecuencia con fácil identificación de la frecuencia central de cada componente y una estimación segura del PSD incluso en un número pequeño de muestras en las que la señal se mantiene estacionaria. Ambos proporcionan resultados equiparables.

Componentes espectrales.

– Registros cortos: tres principales componentes espectrales se distinguen en un análisis realizado en un corto tiempo de 2 a 5 min (25-27): componentes de muy baja frecuencia (VLF), de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF). La medida de estos tres componentes habitualmente se hace en valores absolutos de potencia ( $\text{ms}^2$ ). Los valores de LF y HF también pueden darse en unidades normalizadas (nu) (21, 22) que representan el valor relativo de cada uno de los componentes en proporción al valor total del componente VLF.

$$\text{LF (nu)} = \frac{\text{LF o HF}}{\text{LF + HF}} \times 100$$

– Registros en tiempos prolongados: El análisis espectral puede también ser usado para analizar la secuencia de los intervalos NN durante un período de 24 h. El resultado entonces incluye un componente de frecuencia ultra baja (ULF), además de los componentes de VLF, LF y HF (23).

#### REQUISITOS DE LOS REGISTROS.

Para disminuir los errores causados por diseños inadecuados o técnicas usadas incorrectamente se aconsejan los siguientes puntos (31):

1. El equipo de ECG deberá satisfacer el estándar industrial en términos de relación señal/ruido, etc.
2. Las grabadoras de memoria sólida usadas deberán permitir reconstruir las señales sin amplitud y sin distorsión.
3. Se deberán usar dos tipos de registros cuando sea posible: registros cortos de 5 minutos hechos en condiciones fisiológicas estables y analizadas con las medidas en el dominio de la frecuencia y registros de 24 h analizados con las medidas en el dominio del tiempo.

4. Cuando se usan registros de ECG prolongados en estudios clínicos los registros deberán ser hechos en condiciones y ambiente bastante similares.

5. Cuando se usan métodos estadísticos en el dominio del tiempo o en el de la frecuencia, la señal debería ser cuidadosamente editada usando la corrección manual de los intervalos RR y la clasificación de los complejos QRS.

### *CORRELACIONES FISIOLÓGICAS CON LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA.*

La SDNN (desviación estándar de los intervalos normal a normal en los latidos cardiacos) mide en forma global la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La RMSSD (raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias NN) y el PNN50 (porcentaje de la diferencia entre intervalos adyacentes RR que son mayores de 50 mseg) ambos tienen gran correlación con las altas frecuencias e indican actividad vagal (35).

En el dominio de las frecuencias, las altas frecuencias (HF) 0.15 a 0.40 Hz, se relacionan con la actividad vagal y respiratoria. Mientras que las bajas frecuencias (LF) 0.04 a 0.15 Hz reflejan actividad simpático vagal y se correlacionan con el SDNN; además cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de las modulaciones del simpático (35).

En consecuencia, la relación LF/HF es considerada por algunos investigadores como el reflejo del balance simpático/vagal. Es importante reflejar que la VFC mide las fluctuaciones en el tono

autonómico del corazón más que la media del nivel autonómico. De esta manera, tanto la supresión como los altos niveles de actividad simpática, llevan a una disminución de la VFC (25).

Las muy bajas frecuencias (VLF) 0.0033 a 0.04 Hz se relacionan con la termorregulación y el sistema renina-angiotensina y también se correlacionan con la SDNN (35).

### *VALORES NORMALES DE LAS MEDIDAS ESTÁNDAR DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA.*

Como las investigaciones de todos los índices de la VFC en grandes poblaciones de personas sanas no se han realizado aún, algunos de los valores normales han sido obtenidos de estudios con un número reducido de pacientes. Estos valores deben considerarse como aproximados y no se deben extraer conclusiones definitivas basándose en ellos.

Los valores ajustados por los límites de edad, sexo y ambiente que también se necesitan se han omitido aquí por lo limitado de las fuentes de datos, aunque algunos autores (26) encuentran que la mayoría de los parámetros de la VFC, excepto el PNN50 y el espectro de alta frecuencia, son más altos en varones sanos.

Los autores suponen que este hallazgo puede explicarse por la baja actividad simpática (espectro de baja densidad) en las mujeres.

En la tabla 3 se señalan sólo los valores de aquellas medidas de VFC que podrían sugerirse para una estandarización más allá de los estudios clínicos y fisiológicos.

**TABLA 3. Valores normales de medidas de VFC**

<b>Variable</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valores normales (media ± DE)</b>
<b>Medidas en el dominio del tiempo en análisis de 24 h</b>		
SDNN	ms	141 ± 39
SDANN	ms	127 ± 35
RMSSD	ms	27 ± 12
Índice triangular VFC	ms	37 ± 15
<b>Medidas en el dominio de la frecuencia analizadas en registro de 5 min en reposos en decúbito supino</b>		
<i>Total power</i>	ms <sup>2</sup>	3.466 ± 1.018
LF	ms <sup>2</sup>	1.170 ± 416
HF	ms <sup>2</sup>	975 ± 203
LF	un	54 ± 4
HF	un	29 ± 3
LF/HF relación		1,5-2,0

En el mercado mexicano existe tal variedad de productos farmacéuticos que prácticamente agobian al médico y al paciente, quienes son avasallados por la publicidad y las opciones de tratamiento.

Cabe recordar que los medicamentos se producen gracias a la investigación científica, casi siempre bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, la cual se maneja como un negocio con fines lucrativos y no como una institución altruista.

Cuando una compañía farmacéutica tiene una sustancia que promete ser un buen medicamento, solicita un documento legal que le otorga la exclusividad de comercialización de ese producto en un territorio dado y por un tiempo determinado (20 años). Con la protección de la propiedad intelectual se busca estimular la investigación.

Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de comercialización. A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión.

El resultado es una competencia que favorece la reducción de precios, con el consecuente beneficio para el consumidor, quien puede elegir entre diferentes marcas del mismo medicamento.

Al medicamento con la patente se le conoce como original o innovador, y las otras marcas reciben el nombre de “copias”. En México, los medicamentos son conocidos con dos denominaciones: una genérica y otra distintiva o marca. Para una compañía farmacéutica, el lanzamiento de un medicamento implica gastos para obtener y mantener una marca registrada, aseguramiento de calidad, estrategias de mercadotecnia y fuerza de ventas. De tal forma, el desarrollo de un medicamento nuevo tiene un costo muy elevado ante la necesidad de asimilar dichos gastos en el precio final.

Para disminuir el precio de los medicamentos sin protección de patente, el gobierno mexicano, a través de la Secretaría de Salud, en 1998 desarrolló el Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Dentro de las ventajas de este programa destacan dos

aspectos: una cobertura amplia en la población a precios accesibles, y para las instituciones, ahorros considerables en la compra de medicamentos genéricos intercambiables.

Sin embargo, una condición necesaria para el buen funcionamiento del programa es asegurar que la calidad de los medicamentos con denominación genérica sea equivalente a la de los originales.

Un medicamento genérico intercambiable se llama así porque se comercializa por su denominación genérica y porque puede usarse en lugar del original al compartir con éste una biodisponibilidad equivalente (bioequivalencia), con lo cual se asume que los resultados de eficacia y seguridad serán los mismos. En un medicamento hay dos factores determinantes de la eficacia y seguridad: La sustancia activa (que debe ser pura) y la tecnología farmacéutica (conjunto de procedimientos para preparar el medicamento).

La tecnología farmacéutica empleada debe ser siempre igual para que todas las unidades proporcionen resultados semejantes, sin importar el lote o la fecha de fabricación. Una mala tecnología reduce o elimina las cualidades de una buena sustancia activa.

Una ventaja de los medicamentos de marca es que la comunidad médica y la farmacéutica los identifican con facilidad, y al usarlos pueden determinar si funcionan adecuadamente. Dado que en los genéricos no siempre existe la marca, es difícil llevar un registro sobre la experiencia en torno al perfil de eficacia y seguridad. Con base en lo anterior, es imperativo que la autoridad sanitaria asegure la calidad de los medicamentos comercializados por su denominación genérica.

Ahora bien, los medicamentos genéricos intercambiables para que sean tales deben ser equivalentes a los medicamentos originales en términos de eficacia (capacidad de curar o controlar un padecimiento) y seguridad (mismos efectos adversos). Una forma indirecta para demostrar lo anterior es la realización de estudios clínicos de bioequivalencia en voluntarios sanos.

La bioequivalencia compara las concentraciones de la sustancia activa en sangre y la velocidad con la que llega, al administrar el medicamento genérico y el original, cuyo resultado es un fundamento científicamente sólido. Si un medicamento se comercializa por su denominación genérica y demuestra ser bioequivalente con el original correspondiente, la Secretaría de Salud le concede la clasificación de medicamento genérico intercambiable o GI.

Es necesario señalar que los medicamentos genéricos intercambiables son distintos a los genéricos de “tienda”, comercializados en las farmacias de centros comerciales, situación que ha causado gran confusión entre el público. Los genéricos de “tienda” son manufacturados por varios fabricantes y no siempre cuentan con la certificación del genérico intercambiable, debido a que no se han realizado pruebas de bioequivalencia.

Más aún, en México y algunos países de Centro y Sudamérica existen medicamentos denominados “similares”, con características semejantes a los genéricos y que tampoco han demostrado ser intercambiables con los originales, de hecho, son comercializados en farmacias exclusivas para estos productos y carecen del logotipo de genérico intercambiable.

Si bien en la publicidad dirigida al consumidor se anuncia un ahorro hasta de 70 % con los medicamentos similares respecto a los originales, es obligado formularse la pregunta ¿por qué son tan baratos? La respuesta: sus fabricantes no han tenido que invertir en estudios de bioequivalencia.

El medicamento genérico intercambiable sólo cuesta 30 a 40 % menos que el original debido a los costos de los estudios de bioequivalencia. De tal forma el lema “lo mismo, pero más barato” constituye una falacia pues definitivamente no es lo mismo si no se ha demostrado bioequivalencia con el original.

Se debe aclarar que con la información disponible actualmente no es posible afirmar que los medicamentos similares sean de mala calidad, sólo no han demostrado ser de calidad equivalente al original o al genérico intercambiable.

Es necesario considerar la posibilidad de que los médicos se confundan sobre las ventajas y desventajas de los medicamentos genéricos, copias o similares. La decisión sobre cuál tratamiento es el mejor, de acuerdo con las posibilidades económicas, la deben tomar en conjunto el médico y el paciente.

Según lo anterior, es conveniente preguntarse ¿Hasta qué punto es válido optar por ciertos medicamentos por el sólo ahorro económico? ¿Qué se arriesga? Se arriesga demasiado. Por ejemplo, el daño en la salud del paciente al haber una falla terapéutica; el costo económico para el paciente o el sistema de salud al requerir atención médica de rescate; la decepción moral del paciente por no alcanzar el

control o cura de la enfermedad en cuestión; la potencial pérdida del prestigio y confianza en el médico al no lograr una mejora en la salud del paciente, de tal forma, el costo es colosal.

A pesar de ello, en ocasiones el médico se enfrenta al preocupante dilema de recetar al paciente un medicamento genérico, cuya calidad no puede garantizar dada la forma cómo se comercializan dichos fármacos. ¿Realmente el genérico recetado tendrá la calidad necesaria para asegurar el éxito terapéutico?

Una verdad sine quanon es que las copias deben demostrar no sólo bioequivalencia sino eficacia terapéutica y seguridad (equivalencia terapéutica), en forma comparada con medicamentos estudiados y evidenciados en artículos científicos de revistas indexadas.

Por ello, el tema requiere atención profunda y diferente en virtud de sus potenciales consecuencias en la salud y en el rubro económico, aspecto abordado en la reciente modificación del artículo 376 de la Ley General de Salud de nuestro país, donde se establece que para obtener o renovar un registro de un medicamento, se deberá demostrar cabalmente la bioequivalencia con el producto innovador, así como su seguridad y eficacia terapéutica, descrita en el artículo tercero transitorio del artículo citado.

Una sugerencia es verificar que los medicamentos que serán fabricados como genéricos intercambiables a raíz de la expiración de su patente, demuestren equivalencia terapéutica y no sólo bioequivalencia (27)

## **OBJETIVO GENERAL.**

- Comparar la respuesta en la actividad del sistema nervioso autónomo con Metoprolol GI y Seloken ZOK en pacientes hipertensos.

•

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Conocer los cambios en la variabilidad de la FC en el dominio de la frecuencia (Total power, LF, LF normalizada, HF y relación LF/HF) en los pacientes hipertensos tratados con Metoprolol GI y Seloken ZOK.
- Conocer los cambios en la variabilidad de la FC en el dominio del tiempo (SDNN, NN50, PNN50, RMSSD) en los pacientes hipertensos tratados con Metoprolol GI y Seloken ZOK.
- Comparar los cambios en la variabilidad de la FC en el dominio de la frecuencia y el tiempo en cada grupo desde el valor basal a las 8 semanas.
- Comparar los cambios en la variabilidad de la FC en el dominio de la frecuencia y el tiempo entre los 2 grupos al final del estudio.
- Conocer el porcentaje de pacientes que logran una TA sistólica < 140 mmHg en cada grupo a las 8 semanas.
- Conocer el porcentaje de pacientes que logran una TA diastólica < 90 mmHg en cada grupo a las 8 semanas.

## **HIPÓTESIS.**

H1: Seloken ZOK modifica en forma diferente los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que el metoprolol GI.

Ho: Seloken ZOK no modifica en forma diferente los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que el metoprolol GI.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La HAS es un padecimiento crónico, que requiere generalmente tratamiento de por vida, por lo que el costo del tratamiento es uno de los factores que más impactan en la decisión del médico en la elección del fármaco.

La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca constituye una herramienta, obtenido de forma no invasiva, de gran utilidad para la valoración de la actividad del sistema nervioso autónomo, que nos permite aproximarnos a conocer el grado de alteración autonómica cardiovascular que acompaña a diversas situaciones patológicas como la hipertensión arterial.

Existen en el mercado diferentes presentaciones de Metoprolol GI; sin embargo no existen estudios que comparen la eficacia de una presentación GI, con la presentación comercial de Seloken ZOK, en pacientes hipertensos mexicanos.

Si bien la eficacia del Metoprolol GI en el control de la TA puede ser similar a la alcanzada con el Seloken ZOK, no se conoce su efecto sobre los diferentes parámetros de la VFC.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

El estudio se llevo a cabo en la unidad de investigación “Mario Alvizouri Muñoz”, durante los meses de Junio y Julio del 2008, previa aprobación del protocolo por los comités de investigación y de ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, apegándose a los lineamientos de la declaración de Helsinki, de la asociación médica mundial, el código de Nuremberg, las buenas practicas clínicas y la ley general de salud. Así mismo se solicito a los pacientes el consentimiento informado para participar en el estudio.

Los pacientes que recibían medicación antihipertensiva la suspendieron durante 2 semanas previas a la aleatorización, tales pacientes fueron evaluados cada semana con vigilancia estrecha de las cifras de TA.

Todos recibieron instrucciones de seguir una dieta hiposódica y de mantener el mismo estilo de vida durante el tiempo que duro el estudio.

Luego de esta etapa, se incluyeron los pacientes con una PA sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) entre 140-179/90-109 mm Hg, la cual fue medida con un esfigmomanómetro digital, marca Omron, modelo HEM-781INT validado para la medición de la TA.

Se considero como valor de PA basal, en cada sujeto, el promedio de tres mediciones en la visita, medida en posición sedente. Todas las mediciones se realizaron entre 8 am y 10 am.

En forma aleatoria y doble ciego se asignaron 22 pacientes al grupo 1 que recibió 100 mg de Metoprolol GI y 22 al grupo 2 que recibió 95 mg de Seloken ZOK. Se indico al enfermo que tomara el medicamento diariamente entre las 7 y 9 am.

Todos los pacientes tuvieron una consulta médica quincenal, con toma de la PA.

A las 4 semanas, si la PA era  $\geq 140/90$  mmHg, se agregaron 25 mg de Clortalidona (Higroton). Si al cabo de otras 2 semanas la PA se encontraba  $\geq 160/100$  mm Hg, se eliminaba al paciente del estudio.

Los exámenes de laboratorio, incluyeron una BH, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio y cloro séricos, así como perfil de lípidos y ECG de reposo; que se realizaron durante la etapa de lavado o inclusión y a las 8 semanas.

Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Al término del periodo de lavado y a las 8 semanas, se realizaron dos registros de la VFC, a intervalos de 5 min cada uno, entre las 7:30 y 10:30 Hrs. escogiendo solo uno para su análisis, se selecciono el que tuviera mas limpia la señal en el tacograma.

La VFC se realizó mediante sistema automatizado, computarizado, de registro y análisis de estos fenómenos. El cual incluye un conjunto de tres electrodos, un módulo de amplificación y filtrado marca ProComp+ modelo AD4304, un convertidor analógico-digital y el programa Cardiopro versión 2000.

Se analizó la secuencia de intervalos R-R normales en el dominio del tiempo y la frecuencia descritos en el cuadro 1.

**Cuadro 1.** Descripción de los índices de la VFC usados para el análisis.

Índices	Definición	Unidad
Dominio del tiempo:		
NN50	Número de sucesivas diferencias entre intervalos RR mayores de 50 mseg (milisegundos).	ms
SDNN	Desviación estándar de todos los intervalos R-R.	ms
RMSDD	Raíz cuadrática media de las sucesivas diferencias entre los intervalos R-R adyacentes.	ms
PNN50	Porcentaje de sucesivas diferencias entre intervalos R-R mayores de 50 mseg.	%
Dominio de la frecuencia:		
LF	Espectro de baja frecuencia	ms <sup>2</sup>

(entre 0.04 y 0.15 Hz).

VLF	Espectro de muy baja frecuencia (entre 0.0033 a 0.04 Hz)	$\text{ms}^2$
HF	Espectro de alta frecuencia (entre 0.15 y 0.40 Hz).	$\text{ms}^2$
LF/HF	índice LF/HF	
LF(nu)	Espectro de baja frecuencia normalizada.	%

## POBLACIÓN.

El estudio se realizó en 44 pacientes hipertensos en estadio I y 2 según los criterios de "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC 7), entre 35 y 60 años de edad, que acudieron a la consulta de la clínica de hipertensión del Hospital General "Dr. Miguel Silva" SSA, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

## DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y doble ciego.

### Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres entre 35 y 60 años de edad.

Hipertensión grado I y 2

### Criterios de no inclusión:

Sospecha clínica o de laboratorio, de HTA secundaria.

HTA refractaria.

Enfermedad coronaria.

Miocardiopatía.

Enfermedad valvular.

Arritmias cardíacas.

Bloqueo AV.

EPOC o Asma.

Insuficiencia orgánica.

Intolerancia conocida a alguna de las drogas en estudio.

Abuso de drogas ilegales.

Mujeres en período de lactancia.

Pacientes que recibían medicación antihipertensiva que, por algún motivo, no podían suspenderla para entrar en el período de lavado.

### Criterios de eliminación:

Por petición del paciente.

Por no apegarse al tratamiento.

Por control inadecuado de la presión arterial (TA > 160/100 mmHg a la semana 6 de tratamiento)

Por surgimiento de alguna enfermedad concomitante durante el estudio.

Por alergia al medicamento utilizado

Por cambio de residencia.

Por embarazo durante el estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se reportan como el promedio  $\pm$  DS (desviación estándar) y las variables categóricas como porcentajes, de cada grupo estudiado. Todas las características clínicas y análisis de laboratorio se evaluaron antes del tratamiento y al final del mismo en cada grupo, comparándolas entre sí dentro del mismo grupo y entre los grupos con prueba t de Student para grupos pareados y para grupos independientes, considerando como significativa un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, para el tratamiento de los índices de la VFC entre ambos grupos y la prueba de Wilcoxon para el tratamiento de los índices de cada grupo.

Todos los datos fueron analizados en el software estadístico SPSS versión 14.0.

## RESULTADOS.

En el estudio participaron 44 pacientes, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica grado 1 y 2 del JNC VII, divididos en dos grupos: El grupo 1 recibió Metoprolol GI y el grupo 2 recibió Seloken ZOK, cada uno con 22 pacientes.



El estudio lo completaron 41 pacientes, ya que 3 pacientes se eliminaron, dos por descontrol de la presión arterial y uno por falta de

apego al tratamiento. Dos de los pacientes eliminados pertenecían al grupo 1 y uno al grupo 2.

Las características basales de los pacientes de ambos grupos son mostradas en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes.

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO 2</b>	
	<b>(Metoprolol GI)</b>	<b>(Seloken ZOK)</b>	
	<b>n =22</b>	<b>n =22</b>	<b>P</b>
<b>EDAD (a)</b>	52.31 ± 5.21	52.40 ± 6.44	.959
<b>SEXO MASCULINO</b>	5	10	.203
<b>SEXO FEMENINO</b>	17	12	.203
<b>DIABETES</b>			
<b>SI</b>	5	5	1
<b>NO</b>	17	17	1
<b>TABAQUISMO</b>			
<b>SI</b>	5	7	.736
<b>NO</b>	17	15	.736
<b>DISLIPIDEMIA</b>			
<b>SI</b>	10	8	.760

<b>NO</b>	12	14	.760
<b>TX PREVIO DE HAS</b>			
<b>SI</b>			
<b>NO</b>	17	15	.544
	5	7	.449
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.85 ± 4.91	29.08 ± 4.84	.605
<b>PAS (mmHg)</b>	146.95 ± 15.90	146.24 ± 11.58	.866
<b>PAD (mmHg)</b>	94.40 ± 8.39	94.12 ± 7.97	.907
<b>PP</b>	52.54 ± 10.95	52.12 ± 10.45	.896
<b>FC (lpm)</b>	71.36 ± 11.38	70.30 ± 10.32	.748

HAS- Hipertensión arterial sistémica; IMC- Índice de masa corporal; PAS- Presión arterial sistólica; PAD- Presión arterial diastólica; FC- Frecuencia cardíaca.

Aunque hubo mayor número de hombres en el grupo 2 y mujeres en el grupo 1, no se observó diferencia estadísticamente significativa al compararlos. De igual forma en las otras características, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se realizaron estudios de laboratorio en forma basal donde se observó una diferencia estadísticamente significativa en la determinación del ácido úrico (P=0.48), con una cifra mayor en el grupo de Seloken ZOK. El resto de variables no muestran diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 2).

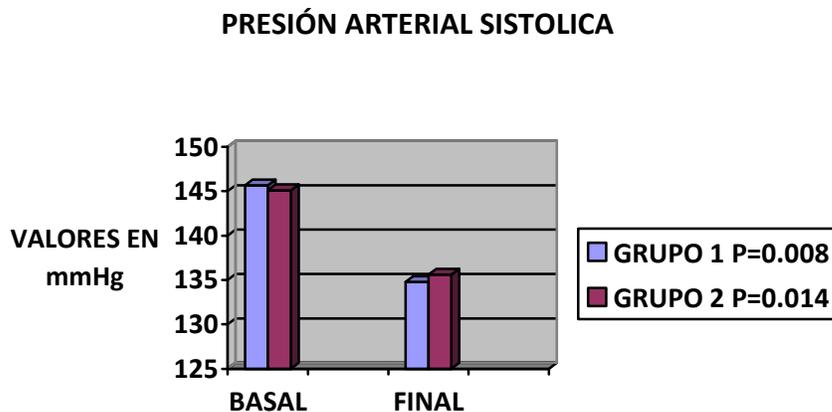
**Tabla 2.** Datos basales de los estudios de laboratorio.

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	
	<b>(Metoprolol GI)</b>	<b>(Seloken ZOK)</b>	
	<b>n =22</b>	<b>n =22</b>	<b>P</b>
<b>Hgb</b>	14.27±1.42	14.69±1.29	.315
<b>Glucosa</b>	116.18±70.47	119.36±49.60	.863
<b>Cr</b>	.79±.14	.85±.17	.191
<b>Urea</b>	28.50±6.63	26.38±5.84	.267
<b>Ac. Úrico</b>	4.32±1.04	5.37±1.94	.048
<b>Colesterol total</b>	197.04±30.63	183.50±35.19	.181
<b>Triglicéridos</b>	226.31±170.71	213.54±125.60	.779
<b>HDL</b>	36.36±6.15	33.90±5.80	.347
<b>LDL</b>	105.18±27.83	84.96±36.11	.157
<b>VLDL</b>	55.45±42.46	44.40±26.74	.474
<b>Na</b>	144.22±3.16	142.77±2.31	.130
<b>K</b>	4.01±.49	4.04±.42	.838
<b>Cl</b>	109.21±1.87	108.45±2.06	.271
<b>Ca</b>	8.58±.66	8.80±.30	.521

Hgb-Hemoglobina; Cr-Creatinina; HDL-Lipoproteínas de alta densidad; LDL-Lipoproteínas de baja densidad; VLDL-Lipoproteínas de muy baja densidad; Na-Sodio; K-Potasio; Cl-Cloro; Ca-Calcio.

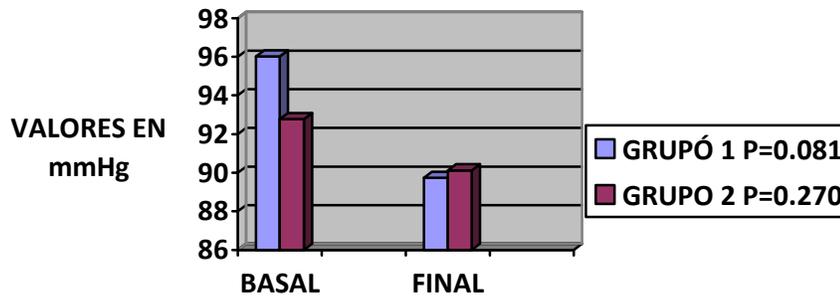
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial a las 8 semanas entre ambos grupos: Presión sistólica ( $134.78 \pm 15.56$  vs  $135.60 \pm 13.47$ ) ( $P < .858$ ), presión diastólica ( $89.73 \pm 6.59$  vs  $90.12 \pm 9.8$ ) ( $P < .882$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión de pulso ( $44.95 \pm 11.53$  vs  $45.44 \pm 8.76$ ) ( $P < .877$ ) ni la frecuencia cardíaca ( $65.58 \pm 9.8$  vs  $64.14 \pm 8.4$ ) ( $P < .617$ ) al final del estudio.

Donde se observó una diferencia estadísticamente significativa fue entre la presión arterial sistólica basal y final de cada grupo. **Grupo 1:**  $145.64 \pm 16.60$  vs  $134.78 \pm 15.56$  ( $P < .008$ ). **Grupo 2:**  $145.09 \pm 11.81$  vs  $135.60 \pm 13.47$  ( $P < .014$ ). Pero no así en la presión arterial diastólica basal y final también de cada grupo. **Grupo 1:**  $96.01 \pm 13.55$  vs  $89.73 \pm 6.59$  ( $P < .081$ ). **Grupo 2:**  $92.77 \pm 8.79$  vs  $90.12 \pm 9.89$  ( $P < .270$ ) (figuras 1 y 2.).



**Figura 1.** Comparación de TA sistólica de cada grupo, en forma basal y dos meses después de tratamiento.

### PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA

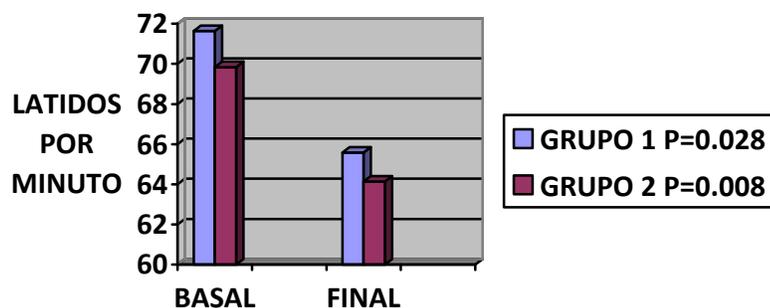


**Figura 2.** Comparación de TA diastólica de cada grupo, en forma basal y dos meses después de tratamiento.

Se comparó también la FC de cada grupo entre las basales y finales obteniéndose resultados estadísticamente significativos en ambos grupos. **Grupo 1:**  $71.64 \pm 11.93$  vs  $65.58 \pm 9.83$  ( $P < .028$ ). **Grupo 2:**  $69.84 \pm 10.34$  vs  $64.14 \pm 8.44$  ( $P < .008$ ) resultado esperado por el mecanismo de acción del medicamento (Fig. 3).

De igual manera hubo significancia estadística al comparar la presión de pulso basal contra la final. **Grupo 1:**  $51.94 \pm 10.99$  vs  $44.95 \pm 11.53$  ( $P < .007$ ). **Grupo 2:**  $52.31 \pm 10.90$  vs  $45.44 \pm 8.76$  ( $P < .001$ ).

### FRECUENCIA CARDIACA



**Figura 3.** Comparacion de la FC de cada grupo, en forma basal y dos meses después de tratamiento.

Se realizaron registros cortos (5 minutos) de variabilidad de la frecuencia cardíaca en forma basal y al final del estudio, excepto a los tres pacientes que se eliminaron por las situaciones comentadas anteriormente.

Se realizó la comparación de los datos basales entre los dos grupos, y entre los basales y finales en cada grupo de la VFC, como se muestra en las siguientes tablas. (Tablas 3, 4 y 5).

**Tabla 3.** Comparación de datos basales entre los dos grupos de los indicadores de la VFC.

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	
	<b>(Metoprolol GI)</b>	<b>(Seloken ZOK)</b>	
	<b>n =22</b>	<b>n =22</b>	<b>P</b>
<b>POWER</b>			
<b>TOTAL</b>	502.61±369.99	804.24±1166.11	.622
<b>SDNN</b>	38.27±13.75	40.60±20.36	.725
<b>NN50</b>	12.95±15.93	12.63±17.22	.397
<b>PNN50</b>	.038±.047	.038±.053	.670
<b>RMSSD</b>	23.44±11.30	23.25±14.00	.778
<b>VLF</b>	304.59±273.65	562.32±878.56	.313
<b>LF</b>	128.33±128.12	184.11±296.04	.981
<b>LFnu</b>	.68±.26	.70±.25	.549
<b>HF</b>	67.84±90.40	57.80±71.02	.725
<b>LF/HF</b>	6.82±8.78	6.39±6.26	.622

**Tabla 4.** Comparación de datos basales y finales de los indicadores de la VFC en el grupo 1.

	<b>BASAL</b>	<b>FINAL</b>	<b>P</b>
<b>POWER</b>			
<b>TOTAL</b>	502.61±369.99	675.78±603.89	.057
<b>SDNN</b>	38.27±13.75	44.45±17.37	.079
<b>NN50</b>	12.95±15.93	30.25±18.88	.002
<b>PNN50</b>	.038±.047	.099±.066	.002
<b>RMSSD</b>	23.44±11.30	38.40±10.85	.001
<b>VLF</b>	304.59±273.65	293.88±304.06	.852
<b>LF</b>	128.33±128.12	224.58±296.62	.167
<b>LFnu</b>	.68±.26	.51±.25	.013
<b>HF</b>	67.84±90.40	157.30±147.62	.002
<b>LF/HF</b>	6.82±8.78	3.63±3.34	.117

**Tabla 5.** Comparación de los datos basales y finales de los indicadores de la VFC del grupo 2.

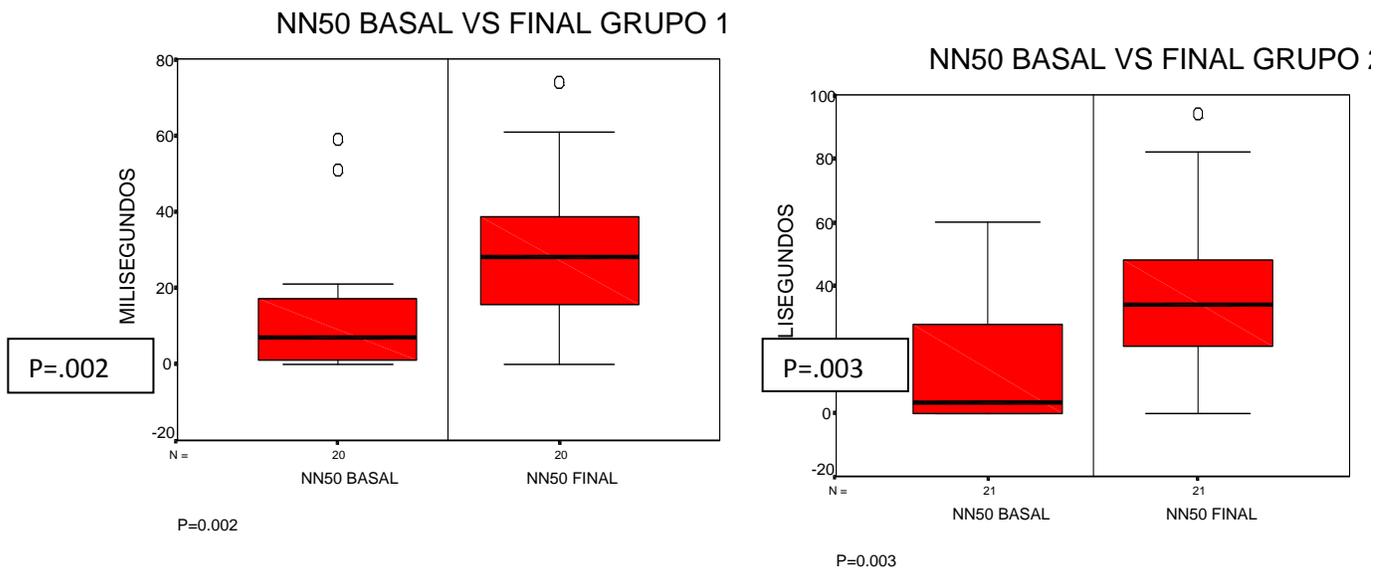
	<b>BASAL</b>	<b>FINAL</b>	<b>P</b>
<b>POWER</b>			
<b>TOTAL</b>	804.24±1166.11	740.26±504.44	.639
<b>SDNN</b>	40.60±20.36	47.33±15.58	.259
<b>NN50</b>	12.63±17.22	37.28±24.71	.003
<b>PNN50</b>	.038±.053	.122±.081	.005
<b>RMSSD</b>	23.25±14.00	43.70±17.74	.003
<b>VLF</b>	562.32±878.56	312.46±189.55	.566
<b>LF</b>	184.11±296.04	229.43±337.20	.414
<b>LFnu</b>	.70±.25	.47±.20	.002
<b>HF</b>	57.80±71.02	199.60±184.20	.006
<b>LF/HF</b>	6.39±6.26	1.37±1.43	.002

En las tabla 3 se observa que no hay diferencias significativas entre los dos grupos, pero en la tabla 4 y 5 se muestra que si hay diferencias significativas cuando se compara los indicadores de la VFC en cada grupo.

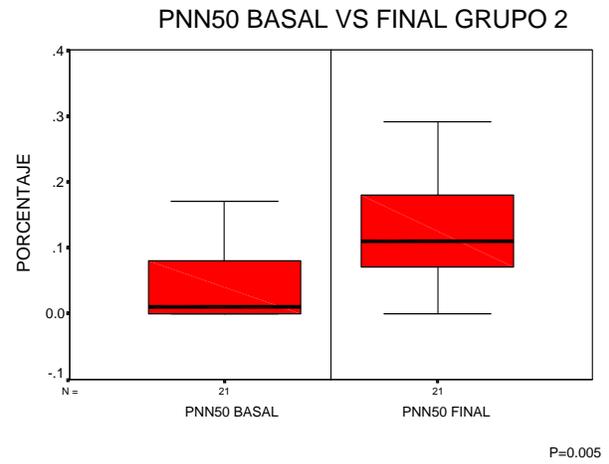
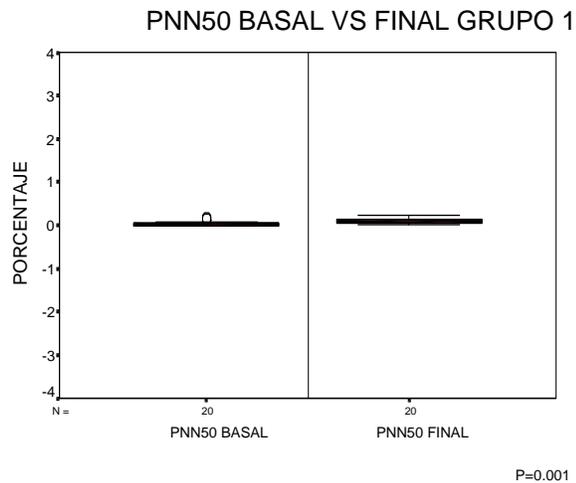
**Grupo 1:** NN50 (P=.002), PNN50 (P=.002), RMSSD (P=.001), HF (P=.002) y LFnu (P=.013).

**Grupo 2:** NN50 (P=.003), PNN50 (P=.005), RMSSD (P=.003), HF (P=.006), LFnu (P=.002) y LF/HF (P=.002).

Las figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9 muestran estos resultados anteriores.



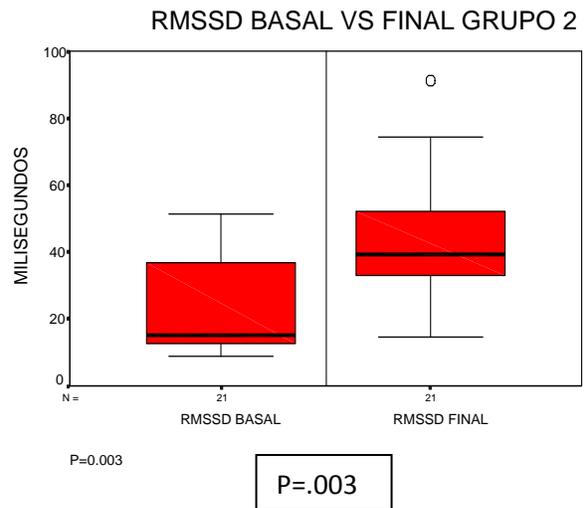
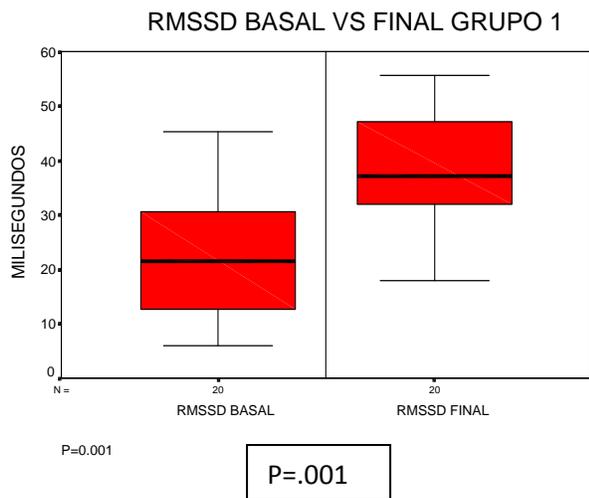
**Figura 4.** Comparación del índice en el dominio del tiempo NN50, entre el registro basal y final de ambos grupos.



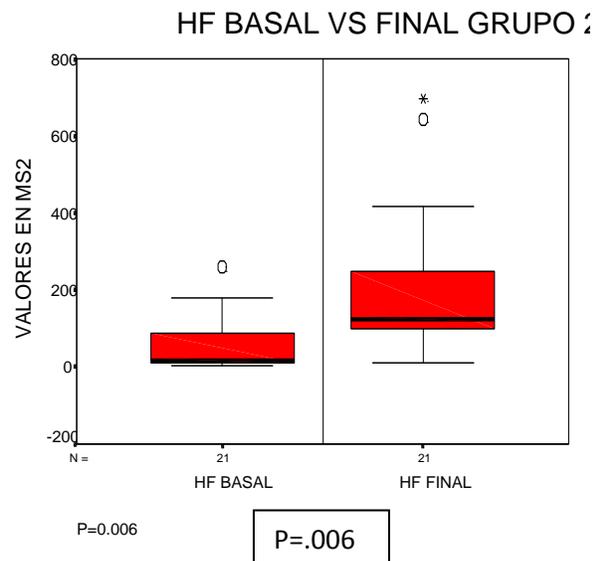
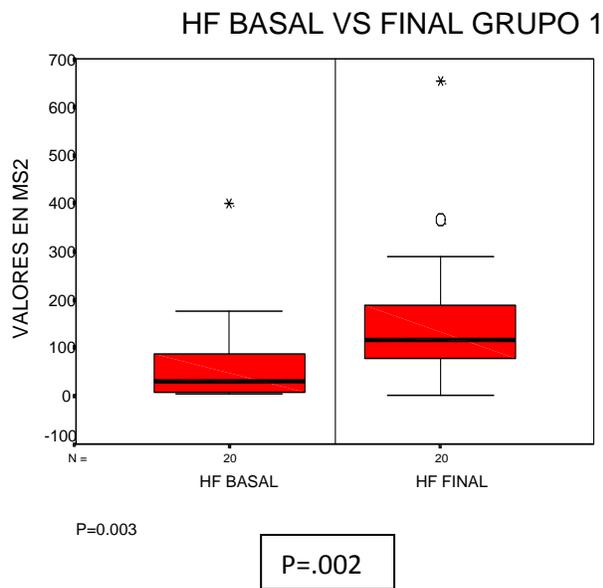
P=.002

P=.005

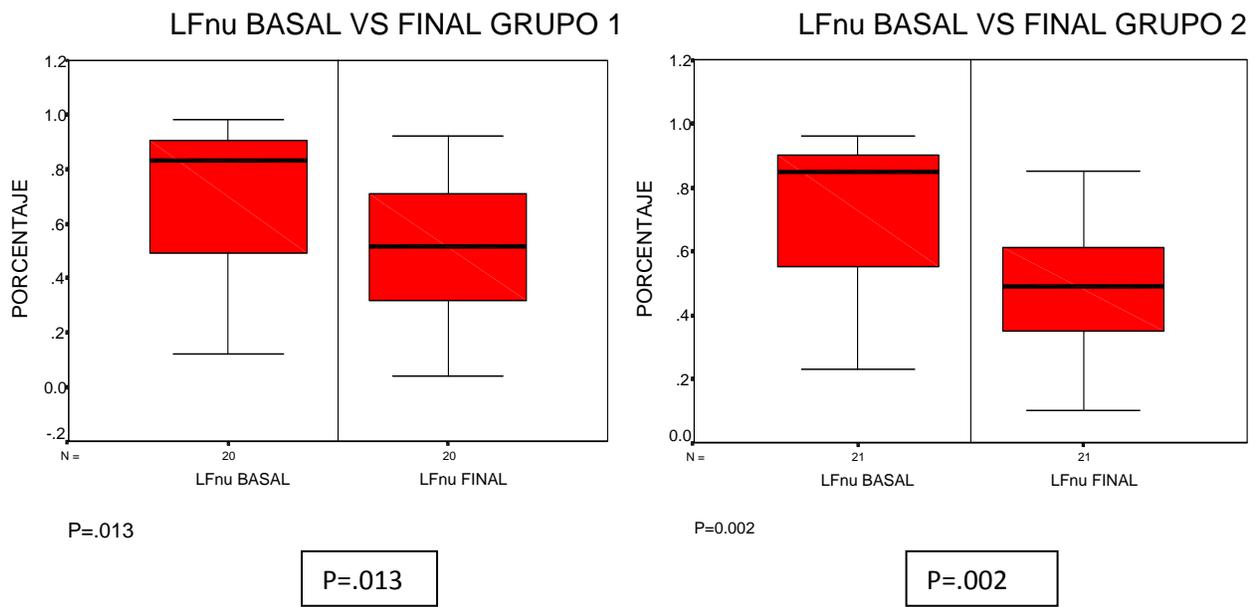
**Figura 5.** Comparación del índice en el dominio del tiempo PNN50, entre el registro basal y final de ambos grupos.



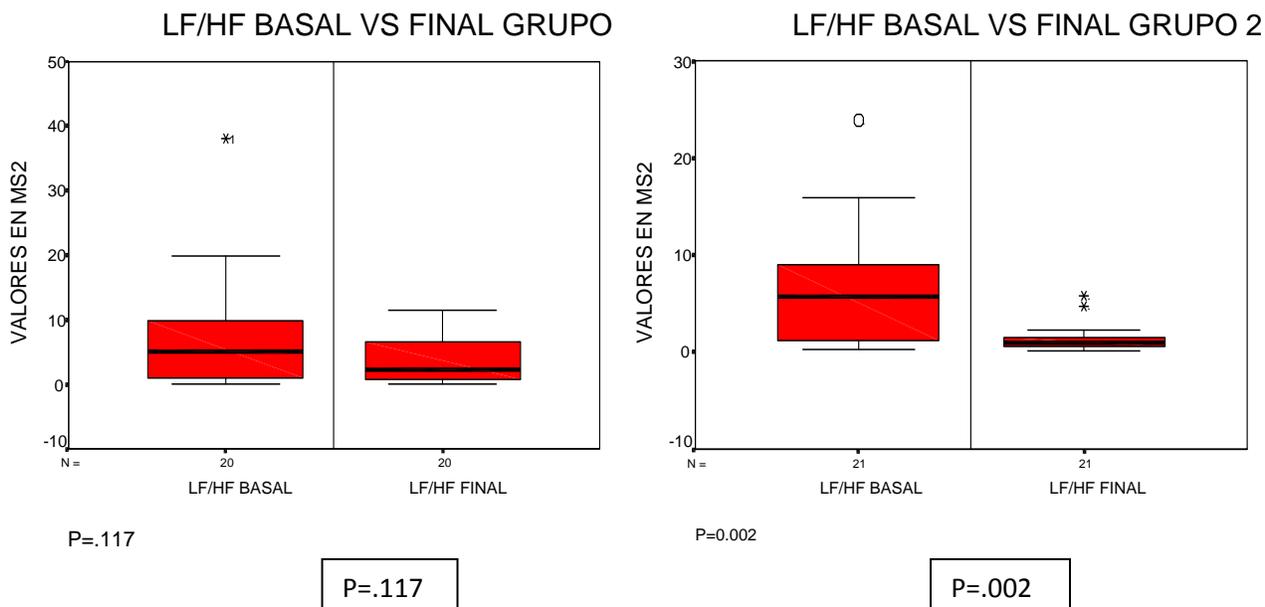
**Figura 6.** Comparación del índice en el dominio del tiempo RMSSD, entre el registro basal y final de ambos grupos.



**Figura 7.** Comparación del índice en el dominio de la frecuencia HF, entre el registro basal y final de ambos grupos.



**Figura 8.** Comparación del índice en el dominio de la frecuencia LFnu, entre el registro basal y final de ambos grupos.



**Figura 9.** Comparación del índice en el dominio de la frecuencia LF/HF, entre el registro basal y final de ambos grupos.

Después del tratamiento en ambos grupos, se observó un incremento en los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en los índices NN50, PNN50, RMSSD y HF. La relación LF/HF no fue estadísticamente significativa en el grupo 1 (P=.117), no así en el grupo 2 donde fue estadísticamente significativa (P=.002), al disminuir este indicador. También en ambos grupos la LFnu disminuyó.

Se realizaron correlaciones al final del tratamiento en ambos grupos, entre HF con PNN50 y RMSSD, que reflejan la actividad vagal y entre SDNN con LF y VLF que reflejan la actividad simpática, encontrando correlación entre dichas variables: **Grupo 1:** HF-PNN50 (r .609), HF-RMSSD (r .868), SDNN-LF (r .583), SDNN-VLF (r .654). **Grupo**

**2:** HF-PNN50 (r .910), HF-RMSSD (r. 923), SDNN-LF (r. 736), SDNN-VLF (r. 635).

También se analizaron los estudios de laboratorio al final del estudio, donde se observa un incremento del ácido úrico y glucosa de ambos grupos en relación al resultado basal. En estos resultados no hubo diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 6).

**Tabla 6.** Datos finales de los estudios de laboratorio.

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	
	<b>(Metoprolol GI)</b>	<b>(Seloken ZOK)</b>	
	<b>n =20</b>	<b>n =21</b>	<b>P</b>
<b>Hgb</b>	14.67±1.08	15.05±1.24	.322
<b>Glucosa</b>	129.35±73.09	126.00±41.96	.857
<b>Cr</b>	.75±.15	.77±.16	.669
<b>Urea</b>	33.38±13.61	35.05±16.72	.728
<b>Ac. Úrico</b>	4.97±1.60	5.88±2.41	.222
<b>Colesterol total</b>	177.70±41.59	167.20±45.26	.450
<b>Triglicéridos</b>	228.15±176.33	230.65±123.54	.959
<b>HDL</b>	38.31±6.61	34.36±8.11	.109
<b>LDL</b>	95.23±34.39	85.30±36.87	.397
<b>VLDL</b>	45.40±36.21	45.06±24.90	.974
<b>Na</b>	141.74±3.04	140.53±5.99	.427
<b>K</b>	4.09±.53	4.06±.46	.843
<b>Cl</b>	106.01±3.10	105.50±3.86	.673
<b>Ca</b>	9.32±.67	9.12±.55	.382

Hgb-Hemoglobina; Cr-Creatinina; HDL-Lipoproteínas de alta densidad; LDL-Lipoproteínas de baja densidad; VLDL-Lipoproteínas de muy baja densidad; Na-Sodio; K-Potasio; Cl-Cloro; Ca-Calcio.

## DISCUSIÓN.

Nuestro estudio muestra que al comparar el efecto antihipertensivo de 2 presentaciones de Metoprolol, como son uno de liberación prolongada (Seloken ZOK) y otro sin éste sistema de liberación (Metoprolol GI), no hubo diferencias en la disminución de la cifras de TA (134.7/89.7 VS 135.6/90.1), sin embargo si se encontraron diferencias sobre algunos índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La frecuencia cardíaca y el sistema cardiovascular en general dependen de manera permanente de la inervación simpática y parasimpática del SNA. El incremento en la actividad parasimpática afecta directamente el nodo sinusal, y disminuye la frecuencia cardíaca; mientras que el aumento en la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca.

El SNA juega un papel fundamental en el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y por lo tanto, puede ser considerado un importante factor fisiopatológico en el desarrollo de la HTA. Existen evidencias experimentales de la asociación entre la probabilidad de tener arritmias malignas y el incremento del tono simpático o la disminución del tono vagal, lo que ha estimulado a desarrollar marcadores cuantitativos de la actividad del sistema nervioso autónomo.

La SDNN (desviación estándar de los intervalos normal a normal en los latidos cardiacos) mide en forma global la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La RMSSD (raíz cuadrada media de las sucesivas

diferencias NN) y el PNN50 (porcentaje de la diferencia entre intervalos adyacentes RR que son mayores de 50 mseg) ambos tienen gran correlación con las altas frecuencias e indican actividad vagal (35). Los resultados en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de ambos grupos en el presente estudio están en concordancia con algunos estudios de pacientes hipertensos, donde se mencionan que se encuentra una disminución en SDNN (39), PNN50 (32) y LF (31, 32, 33).

En nuestro estudio los índices NN50, PNN50, RMSSD y HF se incrementaron en ambos grupos posterior al tratamiento, lo que traduce muy probablemente un aumento en la actividad vagal, sin embargo los cambios observados en estos índices, son de mayor magnitud con el uso de Seloken ZOK.

En el dominio de las frecuencias, las altas frecuencias (HF) 0.15 a 0.40 Hz, se relacionan con la actividad vagal y respiratoria. Mientras que las bajas frecuencias (LF) 0.04 a 0.15 Hz reflejan actividad simpático vagal y se correlacionan con el SDNN; además cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de las modulaciones del simpático (35).

Las muy bajas frecuencias (VLF) 0.0033 a 0.04 Hz se relacionan con la termorregulación y el sistema renina-angiotensina y también se correlacionan con la SDNN (35).

En el presente estudio, se realizaron las correlaciones mencionadas anteriormente, corroborándose los datos de la literatura, encontrando una fuerte correlación en ambos grupos entre el valor de las altas frecuencias (HF) y los índices PNN50 y RMSSD que traducen

actividad parasimpática; y entre las bajas frecuencias (LF) y el índice SDNN que traduce tanto actividad simpática como vagal.

La relación LF/HF es considerada por algunos investigadores como el reflejo del balance simpático/vagal.

En el estudio se observó una disminución en ambos grupos, de la relación LF/HF posterior al tratamiento, apoyando lo reportado por Pikkujamsa et al y Sevre et al (34); donde se menciona el predominio de la actividad simpática sobre la parasimpática en los pacientes hipertensos, reflejada por un incremento de la relación LF/HF, sin embargo es importante el hecho de que la disminución fue estadísticamente significativa solo en el grupo de Seloken ZOK, debido tanto a un mayor aumento del componente HF, como a un menor incremento del componente LF, lo cual puede estar en relación a un mayor efecto del Seloken ZOK sobre la actividad autonómica del corazón, a pesar de que la disminución de la TA fue similar en ambos grupos.

Es importante también destacar que si bien en ambos grupos se observó una disminución en los valores de LFnu lo cual está a favor de una disminución de la actividad simpática, la magnitud del cambio fue mucho más notable en los pacientes que recibieron el Seloken ZOK, lo cual también apoya un efecto cuantitativamente diferente entre las dos presentaciones de Metoprolol.

Un estudio realizado por Antonio da Silva Menezes Júnior et al (38) mostró también un incremento del índice LF posterior al tratamiento con ARA II, comentándose que esta se debía al aumento

en la actividad parasimpática en los pacientes hipertensos y reflejada por los índices SDNN, RMSSD y PNN50.

Al parecer los pacientes hipertensos de ambos grupos en forma basal tenían un predominio de la actividad simpática sobre la parasimpática, y después de dos meses de tratamiento, hubo una notable recuperación en los indicadores tanto en el dominio del tiempo como en el de las frecuencias de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ambos grupos, reflejados, tanto por un aumento en los indicadores de la actividad parasimpática (NN50, PNN50, RMSSD y HF), como a una disminución de los indicadores que reflejan la actividad simpática (LFnu y relación LF/HF), sin embargo el cambio fue mucho más notable en el grupo de Seloken ZOK, ello manifestado en la mejoría de la relación LF/HF.

Por lo tanto Seloken ZOK tiene un efecto más intenso sobre el aumento de la actividad vagal (Metoprolol GI 2.3 vs Seloken ZOK 3.4 veces) y una disminución más importante sobre la actividad simpática (Metoprolol GI 1.2 vs Seloken ZOK 1.4).

Por lo comentado anteriormente, consideramos que Seloken ZOK tiene una acción más intensa en los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, al disminuir el tono simpático y aumentar el parasimpático en forma más eficaz que el Metoprolol GI que tiene una acción débil.

Nuestros resultados apoyan otros estudios reportados previamente, al demostrar que los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia, están alterados en pacientes con hipertensión grado 1 y 2, y que existe una mejoría después del tratamiento.

En conclusión, nuestros datos muestran que las dos presentaciones de Metoprolol tienen un efecto antihipertensivo similar, pero debido a que Seloken ZOK, parece tener un mayor aumento de la actividad parasimpática y una mayor disminución de la actividad simpática, ésta mejoría en los índices de la variabilidad de la FC, puede traducir un efecto más importante en la modulación de la actividad autonómica, y ello puede tener a largo plazo un mejor pronóstico cardiovascular en el manejo de pacientes con hipertensión arterial sistémica.

## CONCLUSIONES

1. La respuesta de la actividad del SNA después del tratamiento, medida a través de la VFC en los pacientes hipertensos no fue igual entre ambos grupos. Los pacientes con Metoprolol GI no presentaron la misma disminución en la actividad simpática en comparación con los pacientes con Seloken ZOK.
2. Ambos grupos presentaron una mayor actividad parasimpática posterior al tratamiento, representada por un aumento en los índices en el dominio del tiempo y la frecuencia siguientes: NN50, PNN50, RMSSD y HF.
3. El principal cambio en la VFC al comparar ambos grupos, se presentó en el grupo de Seloken ZOK, al disminuir en forma más eficaz la relación LF/HF, traduciendo esto en un mayor efecto sobre la actividad simpática.
4. Ambos medicamentos tienen la misma eficacia antihipertensiva, sin embargo Seloken ZOK parece ejercer una mayor modulación en la actividad del SNA, probablemente por un antagonismo más permanente en los receptores adrenérgicos, lo cual pudiera verse reflejado en un mejor pronóstico cardiovascular a largo plazo en los pacientes hipertensos.
5. Por lo anterior es conveniente, realizar un estudio con un beta bloqueador original o de marca que no tenga un sistema de liberación como Seloken ZOK, para así poder compararlo con el Metoprolol GI, y saber si tienen los mismos resultados en la actividad del SNA, ya que este sistema de liberación del Seloken ZOK pudiera estar influyendo en los resultados de la VFC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360: 1903-13.
- 2 Whelton PK, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, eds. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia. Saunders, 1999.
3. Collins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. *Textbook of hypertension-Londres*, Blackwell Scientific Publications 1994 ;pp 1146-1154.
4. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y col. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis- *JAMA*. 1997;277: 739-745.
5. Moser M, Heber PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-71.
7. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure

recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348: 2407-15.

9. Association For The Advancement Of Medical Instrumentation. American National Standards For Electronic Or Automated Sphygmomanometers. Washington DC: AAMI, USA, 1987.

10. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swuiet M, Padfield PL, O'Malley K. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619.

11. Bevan AT, Honour AJ, Stott FD. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1966; 36: 329-344.

12. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183

13. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570-576.

14. Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, Van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118: 436-447

15. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-950.

16. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T et al. Accuracy of assesment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 199-204.

17. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D et al. Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.

18. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32.
19. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-H629.
20. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
21. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate arterial pressure variabilities as marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1.482-1.492.
23. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
24. Task Force of the European Society of cardiology and the North American Society for pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1.043-1.065.
25. Malik M, Camn AJ. Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-822.

26. Ramaekers HE, Aubert AR, Van De Werf. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is The female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19: 1.334-1.341.

27. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 277-279 279

28. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 91-109

29. World Hypertension League. Measuring your blood pressure.

At: [www.mco.edu/org/whl/bloodpre.htm](http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.htm)

30. Redón J, Vicente A, Álvarez V, Cremades B, Torro I, Tacons J, et al.. Variabilidad circadiana de la presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:285-9.

31. Huikuri HV, Yitalo A, Pikkujämsa SM. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 1073-77.

32. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg J. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J.* 1993; 126: 1364-72.

33. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension 1998; 32:293-7.

34. Sevre K, Lefrandt JD, Nordhy G et al. Autonomic Function in hypertensive y normotensive subjects. The importance of gender. *Hypertension* 2001; 37: 1351-6.

35. Riojas-Rodríguez H, Holguin F, González-Hermosillo A, Romieu I. Uso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire.

*Salud Publica Mex* 2006;48:348-357.

36. Tsuji, H. Reduced heart rate variability and mortality in an elderly cohort. *Circulation* 1994;90:878-883.

37. Dekker, J. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* 1997;145:899-908.

38. Antônio da Silva Menezes Júnior, Humberto Graner Moreira, Murilo Tavares Daher Goiânia, GO-Brazil. Analysis of Heart Rate Variability in Hypertensive Patients Before and After Treatment with Angiotensin II-Converting Enzyme Inhibitors. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*- Volumen 83, N° 2, Agosto 2004.

39. Barbosa F° J, Barbosa PRB, Cordovil I. Modulação autonômica do coração na hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 181-8.