



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”**

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA



Alumno: BERNACHI PADRÓN BIANCA IVONNE

No de cuenta: 30610252 – 7

Terminación de la carrera: 2013

Orientación: BIOQUÍMICA CLÍNICA

Título:

Efecto antihipertensivo en pacientes pre – hipertensos e hipertensos tratados con Clortalidona, Enalapril o solo cambios en el estilo de vida.

Opción de titulación:

SERVICIO – TESIS

Lugar de realización:

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPULVEDA”

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 31 IMSS



DIRECTOR

D. en C. Adolfo Chávez Negrete

ASESOR

Q. Carlos Salvador Valadez Sánchez

México, D. F. 2014



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.

"Ignoramos nuestra verdadera estatura hasta que nos ponemos en pie"

Emily Dickinson

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme brindado sabiduría, paciencia, fuerzas y sobre todo amor por lo que hago, por lo que me estoy preparando, académicamente además de esta aventura llamada vida.

Jamás terminare de agradecer a mis padres (Antonio y Blanca), por el apoyo brindado, noches de desvelo en esas tareas sin fin, por enseñarme la diferencia entre el bien y el mal, por brindarme libertad de elegir sobre mi futuro, y apoyarme incondicionalmente para que crezca como persona.

Agradezco en especial a mi hermana que siempre ha estado ayudándome con tareas, apoyándome como cómplice que siempre ha sido y será.

A mi familia en general, especialmente a mis tíos y mis primos pues a pesar de que somos muchos siempre han estado al pie del cañón ayudándonos a todos por igual.

Gracias al Dr. Chávez por darme la oportunidad de trabajar y formar parte de su equipo de trabajo, donde no solo se trabaja en un ambiente sano, sino que también conocí ese lado humano de los médicos, y ahora sé que siempre hace todo por ayudar a su paciente por encima de todo.

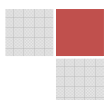
También a mi maestro y mentor Q. Carlos Salvador pues desde que curse con el siempre me vio ver mi suerte, cosa que me ayudo a trabajar buscando la excelencia y con los recursos que se tienen, gracias profesor por confiar en mí y mi trabajo.

Finalmente agradezco a esa familia que se elige, mis amigos que durante toda la carrera nos apoyamos unos a otros, nos escuchamos, y quisimos (aunque eso lo seguimos haciendo), les agradezco especialmente por los momentos difíciles que sentí no poder más y con cada palabra y palmada en la espalda me hicieron ver que siempre se puede. Gracias Betho, Karelym, Nash, Mariana, Luis y Rodrigo que siempre fueron y seguirán siendo parte esencial para mí.

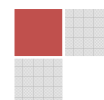
A todos y cada uno de ustedes muchas gracias.....

CONTENIDO

1.	ABREVIATURAS	3
2.	INTRODUCCIÓN	4
3.	MARCO TEÓRICO	6
3.1	Factores de Riesgo	9
3.2	Tratamiento	9
3.2.1	Tratamiento Farmacológico	10
3.2.2	Cambios en el Estilo de Vida	11
3.3	Biomarcadores Cardiovasculares	14
3.3.1	Disfunción Endotelial	15
3.3.1.1	Moléculas de Adhesión	15
3.3.1.2	Citocinas	15
3.3.1.3	Estrés Oxidativo	17
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
5.	OBJETIVOS	20
6.	HIPOTESIS	21
7.	DISEÑO EXPERIMENTAL	22
7.1	Tipo de Estudio	22
7.2	Población de Estudio	22
7.3	Criterios	22
7.4	Variables	22
7.5	Materiales	23
7.6	Métodos	24
7.7	Diagrama de Flujo	26
7.8	Análisis Estadístico	26

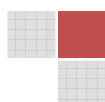


8.	RESULTADOS	27
8.1	Población de Estudio	27
8.2	Presión Arterial	31
8.3	Parámetros Somatométricos	34
8.3.1	Peso	34
8.3.2	Índice de Masa Corporal (IMC)	36
8.4	Análisis de Laboratorio	38
8.4.1	Glucosa (Glu)	38
8.4.2	Colesterol	39
8.4.3	Triglicéridos	41
8.5	Moléculas Pro - Inflamatorias	43
8.5.1	Interleucina 1 (IL - 1)	43
8.5.2	Interleucina 6 (IL - 6)	44
8.5.3	Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF - α)	46
8.5.4	Óxido Nítrico	48
8.6	Resultados Destacados	51
8.7	Análisis Estadístico	51
8.7.1	Análisis por la Prueba de ANOVA de un Factor	51
8.7.2	Análisis por la Prueba POS - HOC	52
9.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
10.	CONCLUSIONES	58
11.	PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES	59
12.	ANEXOS	60
13.	REFERENCIAS	62



1. ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO	LO	Lesión subclínica de órganos
°C	Grados Centígrados	mEq	Miliequivalentes
µL	Microlitro	mg / dL	Miligramos por decilitro
am	Antes del Medio Día	min	Minutos
BB	Beta Bloqueadores	mL	Mililitro
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI	mmHg	Milímetros de mercurio
CT	Colesterol	mmol / d	Milimoles por día
CV	Cardio Vascular	NaCl	Cloruro de Sodio
DASH	Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	ng / mL	Nanogramos por mililitro
DE	Desviación Estandar	nm	Nanometros
ECG	Electrocardiograma	NO	Oxido Nítrico
EDTA	Ácido Etilendianminotetraacético, por sus siglas en ingles (Ethylenediaminetetraacetic acid)	NOS	Oxido Nítrico Sintetasa
ELISA	Ensayo por Inmunabsorción Ligado a Enzimas (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)	OH	Iones Hidroxilo
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	OMS	Organización Mundial de la Salud
g / día	Gramos por día	PA	Presión Arterial
Glu	Glucosa	PAD	Presión Arterial Diastólica
GPC	Guías de Práctica Clínica	PAM	Presión Arterial Media
HTA	Hipertensión Arterial	PAS	Presión Arterial Sistólica
IAM	Infarto Agudo al Miocardio	pg / mL	Picogramos por mililitro
ICAM - 1	Molécula de Adhesión Intracelular tipo 1, por sus siglas en ingles (Intercellular Adhesion Molecule 1)	ROI	Intermediarios Reactivos del Oxígeno
ICT	Isquemia Cerebral Transitoria	RPBI	Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina	rpm	Revoluciones por minuto
IL - 1	Interleucina 1	SCA	Síndrome Coronario Agudo
IL - 6	Interleucina 6	SM	Síndrome Metabólico
IMC	Índice de Masa Corporal	sTNF - R1	Receptor soluble tipo 1 del factor de necrosis tumoral alfa
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social	sTNF - R2	Receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa
INOS	Oxido Nítrico Sintetasa Calcio – Independiente	TG	Triglicéridos
JNC - 7 report	Séptimo Informe de la Junta del Comité Nacional, por sus siglas en ingles (The Seventh Report of the Joint National Committee)	TNF - α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
Kg	Kilogramos	UMF	Unidad de Medicina Familiar
		VCAM - 1	Célula de Adhesión Molecular Vascular tipo 1, por sus siglas en ingles (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)



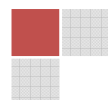
2. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, cerebro vascular y falla renal, que son importantes causas de mortalidad en México. En tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de la HTA incremento 19.7 % hasta afectar a uno de cada tres adultos mexicanos ¹ (31.6 %).

Diversos estudios han identificado como factores de riesgo una alta ingesta de sodio, dietas elevadas en grasas saturadas, el tabaquismo, estilo de vida sedentario y la presencia de enfermedades crónicas como obesidad, dislipidemia y diabetes entre otros factores. ¹

De acuerdo a la ENSANUT 2012, la prevalencia actual de HTA en México es de 31.5 %, y es más alta en adultos con obesidad que en adultos con un IMC normal y con diabetes, que sin esta enfermedad. Además se pudo observar que del 100 % de los pacientes hipertensos el 47.3 % desconocían que padecían HTA. ¹

En 2003, la séptima reunión del comité nacional en la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la alta presión sanguínea (The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) propuso la categoría de pre hipertensión cuyas cifras de presión arterial oscilan entre 80 – 89 mmHg para la presión diastólica y 120 – 139 mmHg para la sistólica. En este consenso se sugiere que los individuos que se encuentren en cifras de pre hipertensión inicien su intervención con cambios en el estilo de vida. Esta recomendación estuvo basada en los resultados de estudios epidemiológicos en los que se demostró que cifras superiores a 120 / 80 mmHg incrementan el riesgo cardiovascular y la progresión hacia la hipertensión. En esta nueva categoría se agregan 20 % de sujetos potenciales que deberán someterse a esta estrategia preventiva. ²



Una señal de alerta es que, de los pacientes diagnosticados por un médico, solo el 73.6 % reciben tratamiento farmacológico y menos de la mitad de estos tienen la enfermedad bajo control. ¹

Así mismo el diagnóstico oportuno de la HTA en México no ha aumentado a pesar de que la confirmación de la enfermedad se haga por un método no invasivo y sea sencillo.

La hipertensión arterial es de vital importancia para cualquier profesional del área de la salud independientemente de su especialidad por tres razones:

1. La frecuencia de la enfermedad en la población en general
2. La enfermedad incapacitante y aumento de la mortalidad que produce la HTA por el daño a órganos de impacto: corazón, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, aneurismas vasculares; riñón, insuficiencia renal; ojos, ceguera, etc.
3. El aumento de la mortalidad por su participación como factor de riesgo en la aterogénesis aterosclerosis coronaria (infarto al miocardio), cerebral (accidentes convulsivos) o periférica (claudicación intermitente). ³

Consultado lo anterior, en esta investigación se compararon tres grupos, el primero fue tratado con Clortalidona, el segundo grupo fue tratado con Enalapril y el tercero de ellos se sometió sólo a cambios en el estilo de vida, con la finalidad de conocer cuál fue el mejor tratamiento para la HTA.

La importancia del presente trabajo ayudo a dar un diagnóstico oportuno a los pacientes de la UMF 31, y un tratamiento adecuado y personalizado a cada paciente.



3. MARCO TEÓRICO

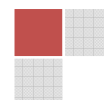
La enfermedad cardiovascular es la primer causa^{4,5} de muerte en el mundo y en México, los factores de riesgo asociados a enfermedad aterogénica cardiovascular han sido conocidos desde hace varios años, por lo que los países han desarrollado diversas medidas preventivas para evitar su aparición o disminuir su impacto sobre la salud cardiovascular.

Dentro de los factores de riesgo conocidos, la hipertensión arterial duplica la prevalencia en la población mundial y en México ocupando el 31 % de la población según el último reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. A pesar de las diversas estrategias para el control de las cifras de presión arterial, solo se ha logrado en el 7 % de la población, lo que condiciona que la hipertensión arterial termine por desencadenar aterogénesis y eventualmente vasculopatía coronaria o cerebro vascular.

Por otro lado, los fármacos antihipertensivos no parecen ser suficientes para evitar el evento isquémico, no obstante el apego y el registro de buen control antihipertensivo.

El consenso de la Sociedad Americana del Corazón para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (JNC – 7) ha postulado que la pre hipertensión es un estadio en el que se puede manejar más adecuadamente la prevención y lo ha agregado a la clasificación con el objeto de facilitar el diagnóstico y el control de las cifras de presión arterial. (120 – 139 mmHg sistólica y / o 80 – 89 mmHg diastólica).

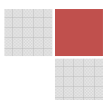
Esta nueva denominación se destina a identificar a los individuos en los cuales la intervención temprana, mediante la adopción de estilos de vida saludables, pueden reducir la PA, disminuir la tasa de progresión de la presión con niveles menores, o prevenir la hipertensión. Otro cambio en la clasificación del JNC 7 es la combinación del estadio 2 y estadio 3 de la hipertensión en una sola categoría estadio 2. Esta revisión refleja el hecho de que el enfoque de la gestión de los dos primeros grupos es similar. En el cuadro 1 se puede observar la comparación de la clasificación en el JNC 6 con respecto a la establecida en el JNC 7.



CUADRO 1 CLASIFICACIÓN ⁶ DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN EL JNC 7.

Categorías JNC 6	PAS / PAD	Categorías JNC 7
Optima	< 120 / 80	Normal
Normal	120 – 129 / 80 – 84	PREHIPERTENSIÓN
Borde superior	130 – 139 / 85 – 89	
Hipertensión	≥ 140 / 90	Hipertensión
Estadio 1	140 – 159 / 90 – 99	Estadio 1
Estadio 2	160 – 179 / 100 – 109	Estadio 2
Estadio 3	≥ 180 / 110	

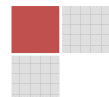
- Se clasifica según su causa en:
 - a) Primaria, esencial o idiopática: no se identifica su causa específica del 90 – 95 % de los casos,
 - b) Secundaria: enfermedades parenquimatosas renales y renovasculares, feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperaldoosteronismo primario y coartación de la aorta; edad de aparición o estadio de gravedad. ⁷



- De acuerdo a la OMS en el año 1978 la hipertensión se clasifico según el daño al órgano blanco ⁷ y se muestra en el cuadro 2.

CUADRO 2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN LA OMS DE ACUERDO AL DAÑO A ÓRGANO BLANCO

Tipo de HTA	Descripción
Estadio I	Sin daños objetivos en órgano
	Por lo menos uno de los siguientes datos:
	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular izquierda (Ecocardiografía y ECG)
Estadio II	<ul style="list-style-type: none"> • Estrechamiento focal y generalizado de las arterias retinianas • Proteinuria, elevación leve de la creatinina (1.2 – 2 mg / dL) o ambas • Placas ateroscleróticas en carótidas, aórticas, iliaca – femoral
Estadio III	<p>Signos y síntomas que aparecen como resultado de daño a órganos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corazón: ángor, infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca • Cerebro: ICT, ictus, encefalopatía hipertensiva • Fondo de ojo: hemorragias y exudados en retinas, y / o papiledema • Riñón: creatinina plasmática > 2 mg / dL, insuficiencia renal • Vasos: aneurisma disecante, enfermedad arterial oclusiva



3.1 Factores de Riesgo

En el cuadro 3 se muestran las combinaciones existentes entre los factores de riesgo por lo cual el riesgo a padecer hipertensión arterial se ve aumentado.

CUADRO 3 ESTRATIFICACION DEL RIESGO VASCULAR SEGÚN LAS GUIAS DE LAS SOCIEDADES EUROPEAS DE HIPERTENSION⁸ Y CARDIOLOGIA, 2007.

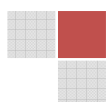
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	PRESIÓN ARTERIAL				
	Normal	Normal- alta	HTA grado 1	HTA grado 2	HTA grado 3
	PAS 120 – 129 mmHg PAD 80 – 84 mmHg	PAS 130 – 139 mmHg PAD 85 – 89 mmHg	PAS 140 – 159 mmHg PAD 90 – 99 mmHg	PAS 160 – 179 mmHg PAD 100 – 109 mmHg	PAS > 180mmHg PAD > 110mmHg
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1 – 2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
≥ 3 factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

El riesgo, bajo, moderado, alto y muy alto hacen referencia a los 10 años de un episodio cardiovascular, mortal o no mortal. El término “adicional” indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio. HTA: hipertensión arterial; LO: lesión subclínica de órganos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

3.2 Tratamiento

El tratamiento de la HTA debe seguir tres etapas:

1. La reducción de los niveles de la presión arterial a las cifras deseables
2. Evitar el daño a órganos de impacto o revertirlo si es posible
3. Tratar los padecimientos o alteraciones contaminantes



El tratamiento de la HTA puede ser farmacológico o mediante cambios en el estilo de vida en los pacientes pre hipertensos o hipertensos, estas modificaciones incluyen una dieta baja en sodio, realizar actividad física por 30 min diarios y eliminación de adicciones como son el tabaco, alcohol y sustancias nocivas para la salud como la marihuana, cocaína por mencionar algunas.⁸

3.2.1 Tratamiento Farmacológico

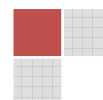
Existen siete grupos principales de medicamentos antihipertensivos: beta bloqueadores, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores AT – 1 de la angiotensina, calcio antagonistas, vasodilatadores y medicamentos de acción central.⁹

En 1990 la revisión aleatoria de 14 ensayos clínicos en los que diversas medicaciones (incluyendo diuréticos y bloqueadores beta) solas o en combinación fueron comparadas con placebos, demostró que, un descenso modesto de la PA de 5 – 6 mmHg para la PA diastólica y de 10 – 12 mmHg para la sistólica, se asociaba a una reducción del riesgo de ictus del 38 % y de infarto de miocardio del 14 %.

En 1978 un comité experto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboró la primera Guía Práctica Clínica (GPC) sobre la HTA en donde se establecían una serie de recomendaciones terapéuticas basadas en el escalonamiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo.¹⁰

En el primer escalón figuraban los diuréticos y los BB, ya que hasta ese momento eran los fármacos utilizados en monoterapia o en combinación en los primeros ensayos clínicos para evaluar los beneficios del tratamiento farmacológico de la HTA, en términos de reducción de eventos vasculares. En el segundo escalón, ya en terapia combinada, se proponían los mismos fármacos del primer escalón si no se habían utilizado de primera instancia, y vasodilatadores, bloqueadores alfa o bloqueadores adrenérgicos centrales. En el tercer escalón la recomendación era combinar los fármacos anteriores y finalmente en el cuarto escalón la adición de otros fármacos como vasodilatadores.^{10, 11}

| Efecto antihipertensivo en pacientes pre – hipertensos e hipertensos tratados con Clortalidona, Enalapril o solo cambios en el estilo de vida.



3.2.2 Cambios en el Estilo de Vida

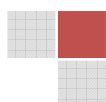
Los cambios en el estilo de vida como el realizar actividad física 30 min diarios, regulación de la ingesta de alcohol y tabaco, combinado con una dieta como la de Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión, por sus siglas en inglés DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) brindan una serie de recomendaciones que promueven la reducción de la presión arterial, las cuales son factibles y alcanzables,¹² y que a corto, mediano y largo plazo logran una mejoría en la condición del paciente pre – hipertenso e hipertenso.

La dieta DASH consiste en aumentar el consumo de frutas, vegetales y lácteos descremados, incluyendo granos enteros, pollo, pescado, semillas y reducir la ingesta de carnes rojas, grasas y dulces con el fin de disminuir la presión arterial,^{7,13} evitando el consumo de derivados de las carnes rojas como embutidos,⁷ salchichas, hamburguesas, entre otros. Esto permite que la dieta sea rica en potasio, magnesio, calcio y fibra, además de ser reducida en grasa total, grasa saturada y colesterol. Los últimos estudios incluyen patrones alimenticios saludables de acuerdo a la ingesta de alimentos, evitando la obesidad, alta ingesta de sal y alcohol.¹⁴

Varios estudios han demostrado que cambios en el estilo de vida pueden reducir los niveles de presión arterial. La combinación de dos o más cambios en el estilo de vida puede traer aún mejores resultados.⁷

- Ingesta de Sodio

El sodio es el nutriente más relacionado con la hipertensión arterial. La reducción en la ingesta de sodio no solo se limita a restringir el uso de la sal de mesa (NaCl), sino también al consumo de alimentos que son fuentes de sodio como son los procesados.¹³ No todas las personas reaccionan al consumo de sodio con un aumento en la presión arterial, lo cual hace suponer que hay individuos con sensibilidad y otras que no. Las personas sensibles al sodio experimentan una reducción de 10 mmHg en la presión arterial cuando hay una disminución en su



consumo.^{7,14} Una dieta baja en sodio (10 mEq) aumenta la respuesta beta adrenérgica vascular y de los linfocitos, con lo que se baja la presión arterial.¹⁵

- Ingesta de Potasio

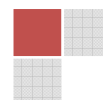
Las dietas altas en potasio tienen un efecto protector contra el desarrollo del daño vascular inducido por el sodio, por medio de la supresión de la producción de especies reactivas de oxígeno.¹⁵ Los efectos benéficos del potasio en la presión arterial dependen en gran medida del consumo de sal, de modo que el individuo se verá beneficiado tanto por la reducción en el consumo de sal, así como el aumento en la ingesta de potasio. La recomendación dietaria de potasio es de 4.7 g / día (120 mmol / d).¹³

- Pérdida de Peso

La primera recomendación que daremos a un paciente hipertenso será la de mantener un adecuado peso corporal. El control del peso corporal, se considera la base principal del tratamiento no farmacológico, y en consecuencia una de las medidas más eficaces en la prevención primaria de la hipertensión arterial y de los factores de riesgo cardiovascular asociadas a la misma. La ganancia de peso/obesidad constituye el agente ambiental decisivo que permite la aparición de la hipertensión arterial.⁷

Existe una relación directa entre el sobrepeso y la hipertensión; se ha estimado que el control de la obesidad puede eliminar el 48 % de la hipertensión en pre – hipertensos o hipertensos declarados.¹⁶

En un estudio que analizó el efecto de la pérdida de peso en la presión arterial, se vio que una pérdida de peso de 5.1 Kg reduce la presión arterial sistólica en 4.44 mmHg y la presión diastólica en 3.57 mmHg.^{7,14} Se calcula que por cada 10 Kg de aumento de peso las presiones sistólica y diastólica aumentan 3 y 2 mmHg respectivamente.⁷



- Consumo de Alcohol

Se ha visto que la reducción en el consumo de alcohol disminuye la presión arterial en aquellos individuos que toman este tipo de bebidas con frecuencia.¹⁷ En un estudio, se observó que una disminución moderada del consumo de alcohol (dos copas por día en hombres y 1 por día en mujeres) en aquellas personas que tomaban, se redujo 3.3 mmHg la presión sistólica y 2.0 mmHg la presión diastólica tanto en individuos hipertensos como normotensos.^{7, 13}

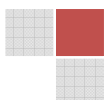
- Suspensión del Tabaco

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, parte de este riesgo procede del importante efecto presor de la nicotina: éste efecto no desarrolla tolerancia y los impulsos simpáticos aumentan con cada cigarrillo, con el consiguiente aumento de la rigidez arterial. El tabaquismo causa un aumento agudo de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, que persiste durante más de 15 min después de fumar un cigarrillo. Es probable que el mecanismo sea una estimulación central en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático, que origina el aumento de las catecolaminas plasmáticas paralelo al aumento de la presión arterial.

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular potente, y dejar de fumar probablemente sea la medida de estilo de vida más efectiva para la prevención de un gran número de enfermedades cardiovasculares.^{18, 19}

- Actividad Física

Se recomiendan 180 min de actividad física aerobia moderada – intensa por semana, lo cual corresponde a 30 min de actividad física para la mayoría de los días de la semana y puede reducir la presión arterial de 4 a 9 mmHg.^{7, 20}



3.3 Biomarcadores Cardiovasculares

La hipertensión arterial al igual que otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes Mellitus, la dislipidemia, y el tabaquismo tienen impacto sobre la rigidez y aterogénesis endotelial; aunque existen varias hipótesis para explicar la fisiopatogenia de cada una de las entidades mencionadas, todas confluyen en un estado inflamatorio crónico que repercuten sobre el endotelio, los biomarcadores son mediadores o citocinas que denotan un estado inflamatorio cuando sus cifras o detección sanguínea se encuentran fuera de los percentiles comparados con sujetos sin el factor de riesgo.

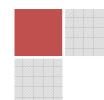
Los marcadores más útiles deben tener las características siguientes:

- a) capacidad para su estandarización y mínima variabilidad en su medición;
- b) independencia de los factores de riesgo ya conocidos;
- c) asociación con los aspectos clínicos más relevantes de la enfermedad CV que se encuentran en los estudios observacionales y los ensayos clínicos;
- d) presencia de información para el entendimiento de los posibles resultados obtenidos;
- e) capacidad para mejorar la predicción de enfermedad vascular más allá de la suministrada por los factores de riesgo clásicos;
- f) generalización de los resultados a varios grupos poblacionales, y
- g) coste aceptable.

En este orden de cosas, debemos establecer claramente lo que es un factor de riesgo y un marcador de riesgo. El primero se asocia con la enfermedad y su participación es causal en el desencadenamiento de ésta, mientras que el segundo es un medidor del proceso de la enfermedad y puede no estar ligado causalmente a la enfermedad.²¹

3.3.1 Disfunción Endotelial

El endotelio es un órgano de múltiples funciones, entre las que se encuentran principalmente la regulación del tono vasomotor, el mantenimiento de una superficie



no trombogénica, la función de barrera física vascular (controlando la permeabilidad y el pasaje de solutos y macromoléculas) sobre las células musculares lisas, el control de la proliferación del músculo liso subyacente, y el control del pasaje subendotelial de neutrófilos, monocitos y linfocitos.^{22, 23}

Entre las causas de disfunción endotelial se encuentran los factores de riesgo cardiovascular y factores hemodinámicos, pues el endotelio se daña en lugares donde existe turbulencia de sangre. En particular destaca el papel de los lípidos, ya que el aumento en su concentración plasmática puede llevar a su acumulación en el espacio subendotelial, donde estimulan la expresión de moléculas de adhesión y se inicia el proceso de la inflamación.

3.3.1.1 Moléculas de Adhesión

En personas sanas la concentración plasmática de la ICAM – 1 (Molécula de adhesión intracelular tipo 1, por sus siglas en inglés) se encuentra elevada cuando el paciente va a tener un IAM, mientras que con la VCAM – 1 (Célula de adhesión molecular vascular tipo 1, por sus siglas en inglés) no se obtuvieron datos similares.

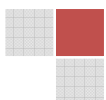
3.3.1.2 Citocinas

Una vez que los leucocitos están adheridos a la pared vascular, su entrada al interior está constituida por quimiocinas. Las dos más numerosas son las quimiocinas alfa y beta. Las primeras son quimiotácticas para neutrófilos o linfocitos y entre ellas se encuentran las Interleucinas.

Las citocinas son proteínas o glicoproteínas que son capaces de mediar e interactuar con otras células.

a) Interleucina 6 (IL – 6)

En sujetos sin enfermedad vascular la IL – 6 es un predictor de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus.²⁴ La elevación de la concentración plasmática de esta molécula es benéfica para tratamientos agresivos contra SCA, teniendo en cuenta que el valor de referencia en personas sanas es de 0 – 5.0 pg / mL.³



b) Interleucina 1 (IL – 1)

La hipertensión esencial está asociada a procesos inflamatorios y protrombóticos en el sistema vascular, estando las selectinas, citocinas y quimiocinas involucradas en la evolución de estos procesos. Las selectinas E y P median la formación de contactos lábiles y transitorios entre leucocitos y el endotelio y se expresan en la superficie de células endoteliales a través de estímulos inflamatorios, como la IL – 1 que estimula la producción de selectinas.

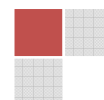
- Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF – α)

Esta citocina está relacionada en múltiples respuestas biológicas como la inflamación, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular,²⁴ además también se relaciona con la hiperglucemia crónica.²⁵

El factor de necrosis tumoral tiene un importante rol en el sistema inmunitario del huésped. Es un mediador de la inflamación local, vital para mantener localizadas las infecciones. La liberación de TNF – α produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Esto lleva al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria y, probablemente, la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene el nombre. Las acciones del TNF se deben a sus ligaduras a dos receptores celulares diferentes que se hallan en células distintas como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Además estos receptores se encuentran en estado solubles en el suero y en el líquido sinovial.

Existen dos subtipos del TNF – α de importancia en pacientes hipertensos:

1. sTNF – R2 relacionado con la apoptosis en pacientes con daño orgánico cardiaco, renal y vascular; y
2. sTNF – R1 relacionado con el proceso inflamatorio en personas con HTA.²⁶

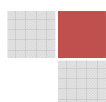


3.3.1.3 Estrés Oxidativo

3.3.1.3.1 Óxido Nítrico (NO)

El NO es un gas difusible y muy lábil, es potente vasodilatador dependiente del endotelio²² e inhibidor de la proliferación de las células del músculo liso que conforman la capa media.²⁷ La patogenia de la HTA esencial es multifactorial y en ella intervienen mecanismos que conducen a la vasoconstricción por difusión endotelial o bien por mecanismos independientes del endotelio. Resulta interesante observar que muchos de estos mecanismos son similares a los que aparecen en el envejecimiento e idénticos a los que conducen a la arteriosclerosis. Un ejemplo es el NO que se libera en el organismo a partir de la conversión del aminoácido L – arginina a L – citrulina; para que se lleve a cabo esta reacción se requiere de la enzima Oxido Nítrico Sintetasa (NOS),²⁸ tan importante en el desarrollo de la HTA, se encuentra igualmente reducida en las células endoteliales envejecidas, así como también lo está la producción de NO en respuesta al estrés de rozamiento; Rubany confirma lo descrito anteriormente y además señala por primera vez que el aumento de la velocidad de flujo sanguíneo produce vaso – relajación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales.²⁸ Del mismo modo, la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno se encuentran elevadas en la HTA, pero también en el envejecimiento, lo que disminuye la biodisponibilidad de NO, generado por peroxinitrilos. Se han descrito asimismo cambios en la célula muscular lisa vascular en la senectud, en el sentido de que se produce una disminución in vitro de la respuesta de dichas células al NO.²⁹

El NO es considerado como el mayor mediador de las funciones inmunes y desordenes autoinmunes, los macrófagos y linfocitos activados ocasionan altos niveles de NO durante largos periodos por acción de la oxido nítrico sintetasa calcio – independiente (iNOS). En las enfermedades inflamatorias los macrófagos activados secretan intermediarios reactivos del oxígeno (ROI) y NO, lo cual puede resultar de la producción de peroxinitrilos y/o radicales libres de OH.²⁸



La cuantificación de NO es difícil en medios biológicos, debido a su corta vida media (de 6 a 10 segundos) y a sus bajas concentraciones y por eso se cuantifican sus metabolitos estables: nitrito y nitrato. El nitrito es el único producto estable resultante de la autooxidación del NO en soluciones acuosas como líquido cefalorraquídeo y líquido sinovial. El nitrato, en cambio, se forma por la reacción entre el NO y la oxihemoglobina, lo que implica que el nitrato existe en mayor proporción en plasma y suero.³⁰

Esta determinación del NO se fundamenta en la reacción de Griess la cual se basa en la formación de un cromóforo (el cual puede ser cuantificado a 540 nm) por la reacción de sulfanilamida con nitrito en medio ácido, seguido de un acoplamiento con aminas bicíclicas tales como el N – 1 – (naftil) etilendiamina [Ver Figura 1].^{30, 31}

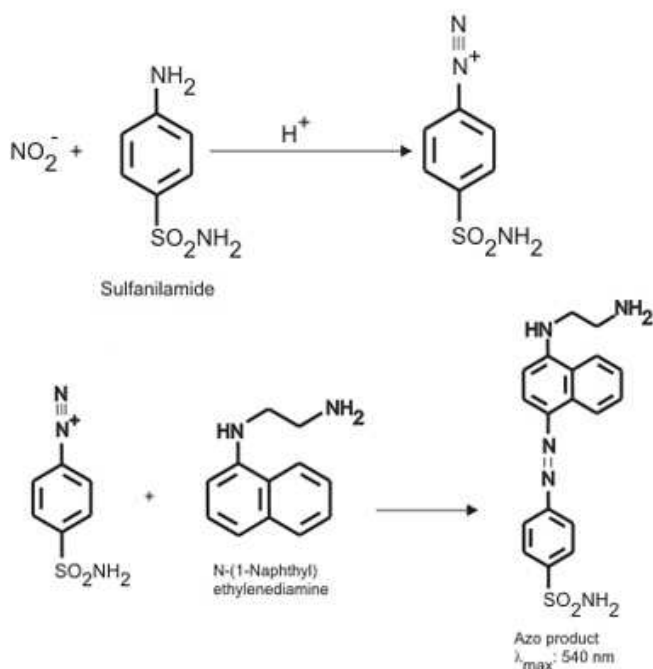


Figura 1 Reacción de Griess. Tomado de: Adames H., Arch Med Vet 2009; 41: 255 – 259.³¹

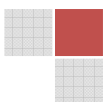
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial es la primera causa de consulta en medicina de primer contacto; su elevada frecuencia y cronicidad hacen del paciente hipertenso una carga asistencial y económica importante para las instituciones de salud; el manejo inicial de la pre – hipertensión y la hipertensión de reciente diagnóstico, está establecido por el JNC – 7, habiendo sin embargo discrepancia en el manejo del fármaco e incluso de los cambios en el estilo de vida.

Muchos médicos generales y familiares obvian los cambios en el estilo de vida porque no han visto resultados en la mejoría de la presión arterial, o porque resulta más cómodo el fármaco; incluso existe controversia en cual es el mejor fármaco para el inicio de tratamiento, si un diurético como se sugirió hace mas de 20 años, o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Para responder estas preguntas, se planeo el siguiente esquema:

Sugerir cambios en el estilo de vida durante los dos primeros meses; si la presión no desciende a cifras ideales (< 79 mmHg / < 119 mmHg) se sugiere cualquiera de los dos siguientes fármacos que se administraran en forma aleatoria: Clortalidona 25 mg diarios o Enalapril 10 mg diarios, ambos por 4 meses de seguimiento.



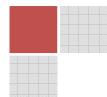
5. OBJETIVOS

5.1 General

- ❖ Observar cambios en la presión arterial en pacientes pre – hipertensos e hipertensos en estadio 1 sometidos a cambios en el estilo de vida, o tratados con Clortalidona o Enalapril.

5.2 Particulares

- ❖ Identificar si con solo cambios en el estilo de vida, existe una mejora antihipertensiva durante 4 meses de vigilancia.
- ❖ Identificar si con el tratamiento con Enalapril, existe una mejora antihipertensiva durante 4 meses de tratamiento y vigilancia.
- ❖ Identificar si con el tratamiento con Clortalidona, existe una mejora antihipertensiva durante 4 meses de tratamiento y vigilancia.

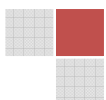


6. HIPÓTESIS

Sí se cambia el estilo de vida de los pacientes pre – hipertensos e hipertensos, la presión arterial disminuirá con la misma eficacia que con los fármacos a comparar (Clortalidona y Enalapril) a cifras normales (< 79 mmHg / < 119 mmHg).

La Clortalidona será tan eficaz como los cambios en el estilo de vida y/o Enalapril.

El Enalapril será tan eficaz como las modificaciones en el estilo de vida y/o la Clortalidona en el descenso de la presión arterial.



7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 Tipo de Estudio

Ensayo clínico, experimental, prospectivo, y comparativo

7.2 Población de Estudio

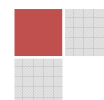
Pacientes hipertensos o pre – hipertensos con recién diagnóstico, sin previo tratamiento que sean derechohabientes de la UMF 31 del IMSS y que deseen participar en el estudio, bajo carta de consentimiento.

7.3 Criterios

- Inclusión: Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años, ambos sexos, con pre – hipertensión (80 – 89 / 121 – 139 mmHg) o HTA (90 – 99 / 130 – 159 mmHg) y con carta de consentimiento firmada.
- Exclusión: Pacientes con tabaquismo o padecimientos concomitantes (Nefropatía (creatinina > 1.3 mg / dL), Diabetes Mellitus (glucosa > 126 mg / dL)), y/o que hayan recibido previamente tratamiento antihipertensivo o en algún otro protocolo.
- Eliminación: Pacientes que presenten alteraciones en el laboratorio como hiperglucemia (glucosa sanguínea en ayuno > 126 mg / dL), aquellos que les sea difícil adherirse al tratamiento indicado y quienes sumen tres inasistencias consecutivas.

7.4 Variables

- Independientes.
 - Clortalidona (25 a 50 mg / día)
 - Enalapril (10 a 40 mg / día)
 - Modificaciones en el estilo de vida (reducción en la ingesta de sal < 6 g, caminata 30 min diarios 5 días a la semana, reducción en el consumo de alcohol a una copa diaria máximo).



- Dependientes.
 - Cambios en la presión arterial (mmHg)

7.5 Materiales

EQUIPOS E INSTRUMENTOS

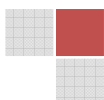
Agitador de tubos	Balanza de dos platos
Centrífuga	Estetoscopio
Vortex	Esfigmomanómetro
Ultra congelador	Refrigerador
Campana de flujo laminar	Lector de hematocrito

MATERIAL

Vacutainer	Cajas para refrigerar y congelar muestras
Tubos vacutainer con anticoagulante (EDTA) y sin anticoagulante	Pisetas
Agujas para vacutainer	Puntas para micro pipetas
Ligadura	Papel parafilm
Algodón	Gasas no estériles
Gradilla para tubos de distinto tamaño	Tubos eppendorf 0.5-2.0 mL
Micro pipetas 0.5-1000 µL	Guantes
Bolsas rojas para R.P.B.I.	Etiquetas

SUSTANCIAS.

Muestras de sangre
Agua bidestilada
Etanol al 70%
Hipoclorito de sodio al 10%



7.6 Métodos

Obtención de Pacientes

- Acudir a la consulta externa de la UMF 31 del IMSS para la evaluación de los pacientes que acudan a ésta. Y mediante la medición de la PA con el uso de Esfigmomanómetro se detecten como pacientes con HTA o pre – hipertensos.
- Determinar mediante una entrevista si cumplen los criterios de inclusión. De ser así, informarles sobre el estudio y preguntar si desean participar en el mismo. Si aceptaran, se les proporcionará una carta de consentimiento informado (Anexo 1), la cual deberán firmar después de la disipación de dudas, en caso de que estas existan.
- Esta rutina se realizará dos veces a la semana de 8:00 a 10:00 am, durante seis meses.

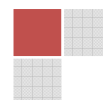
Asignación de los Grupos

- Se asignara el grupo de estudio de acuerdo a los criterios:
 - ▲ PAS 130 mmHg: Grupo 1 (Modificaciones en el estilo de vida).
 - ▲ PAS 140 mmHg: Grupo 2 (Clortalidona) o al Grupo 3 (Enalapril).

Información de las Indicaciones para Cada Grupo

- Cambios en el Estilo de Vida: Grupo 1

A este grupo se les informará sobre los cambios relacionados a su estilo de vida como son la reducción de peso, reducción en el consumo de sodio, seguir una dieta tipo DASH sugerida por un nutriólogo de la clínica, moderación en el consumo de alcohol, y además deberán realizar ejercicio aerobio de leve a moderado por lo menos 30 min por 5 días a la semana. Los pacientes serán citados a consulta cada mes durante 4 meses y en las consultas de los meses 2 y 4 se les tomarán muestras sanguíneas,



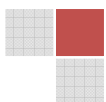
para realizar el seguimiento en cuanto a los parámetros de laboratorio (glucosa, colesterol y triglicéridos).

- Tratamiento Farmacológico con Clortalidona 50 mg / día (Grupo 2), o Enalapril 10 mg / día (Grupo 3) asignados de acuerdo a tablas de números aleatorios.

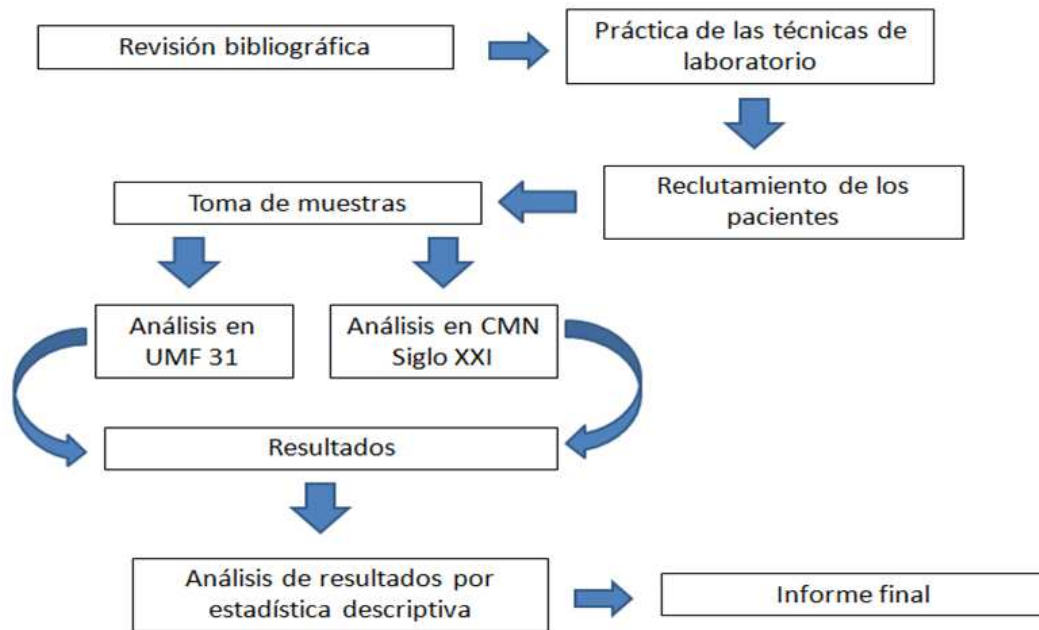
Dichos pacientes deberán iniciar inmediatamente tratamiento con una dosis oral recomendada por el médico titular. Dicha dosis no será la definitiva a menos que se observe una mejoría considerable en cuanto a su PA, lo cual se observará un mes después de iniciado el tratamiento. En caso de no observarse una mejoría en la PA, la dosis se aumentará o se realizará un cambio en el fármaco administrado. Los pacientes serán citados a consulta cada mes durante 4 meses, y en las consultas de los meses 2 y 4 se les tomarán muestras sanguíneas para realizar el seguimiento en cuanto a los parámetros de laboratorio (glucosa, colesterol y triglicéridos).

Toma, Manejo y Tratamiento Inicial de las Muestras

- a. De la vena antecubital de alguno de los brazos, se obtendrá una muestra sanguínea de aproximadamente 7 y 5 mL en tubos vacutainer sin anticoagulante y con anticoagulante, respectivamente.
- b. Homogeneizar el tubo de EDTA en el mezclador de tubos.
- c. Posteriormente se centrifugarán ambos tubos a 3500 rpm durante 15 min, seguido de la separación en tubos eppendorf de 600 µL y etiquetar cada uno.
- d. Las muestras de sueros y plasmas se almacenarán en cajas de polipropileno, previamente identificadas y se someterán a congelación a – 80°C.

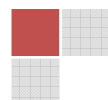


7.7 Diagrama de flujo



7.8 Análisis estadístico

Expresar todos los resultados como medias + / - desviación estándar y determinar la significancia estadística por ANOVA factorial con un valor de $p < 0.05$.



8. RESULTADOS

8.1 Población de Estudio

En el cuadro 4 se muestra el comportamiento de los pacientes durante el estudio en cada grupo, durante cuatro meses de seguimiento, para el grupo de Clortalidona comenzaron 18 pacientes de los cuales a los dos meses desertó el 50 % (9 pacientes), y solo concluyó el seguimiento a cuatro meses el 39 % (7 pacientes), así mismo para el grupo de Enalapril iniciaron 16 pacientes, de los cuales a los 2 meses de seguimiento solo permaneció el 69 % (11 pacientes), y concluyeron el estudio el 50 % (8 pacientes). Finalmente para el grupo de modificaciones en el estilo de vida (ejercicio) iniciaron 18 pacientes, de los cuales al segundo mes de seguimiento se conto con el 83 % de los pacientes (15 pacientes), para finalizar con el 77 % de pacientes iniciales (14 pacientes).

CUADRO 4 COMPORTAMIENTO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS EN CADA GRUPO CLORTALIDONA, ENALAPRIL Y MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO), DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

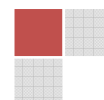
	BASAL (52)	2 MESES (35)	4 MESES (29)
CLORTALIDONA	18	9	7
ENALAPRIL	16	11	8
EJERCICIO	18	15	14



En el cuadro 5 se observa el número de muestras para cada grupo, es decir, que para Clortalidona se recabaron 34 muestras, para Enalapril se recabaron 35 y para modificaciones en el estilo de vida se recabaron 47 muestras. A su vez en el mismo cuadro se recabo la cuantificación final del número de muestras con respecto al tiempo sin importar el grupo al que pertenecieron, siendo así que para las muestras basales se tienen 52, para las de dos meses se conto con 35 y para los cuatro meses se conto con 29 muestras.

CUADRO 5 NÚMERO DE MUESTRAS CONTABILIZADAS POR GRUPO Y POR TIEMPO

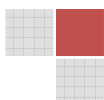
Factores inter-sujetos			
		Etiqueta del valor	N
TIPO DE TRATAMIENTO	1	CLORTALIDONA	34
	2	ENALAPRIL	35
	3	EJERCICIO	47
MEDICIÓN EN EL TIEMPO	1	BASAL	52
	2	2 MESES	35
	3	4 MESES	29



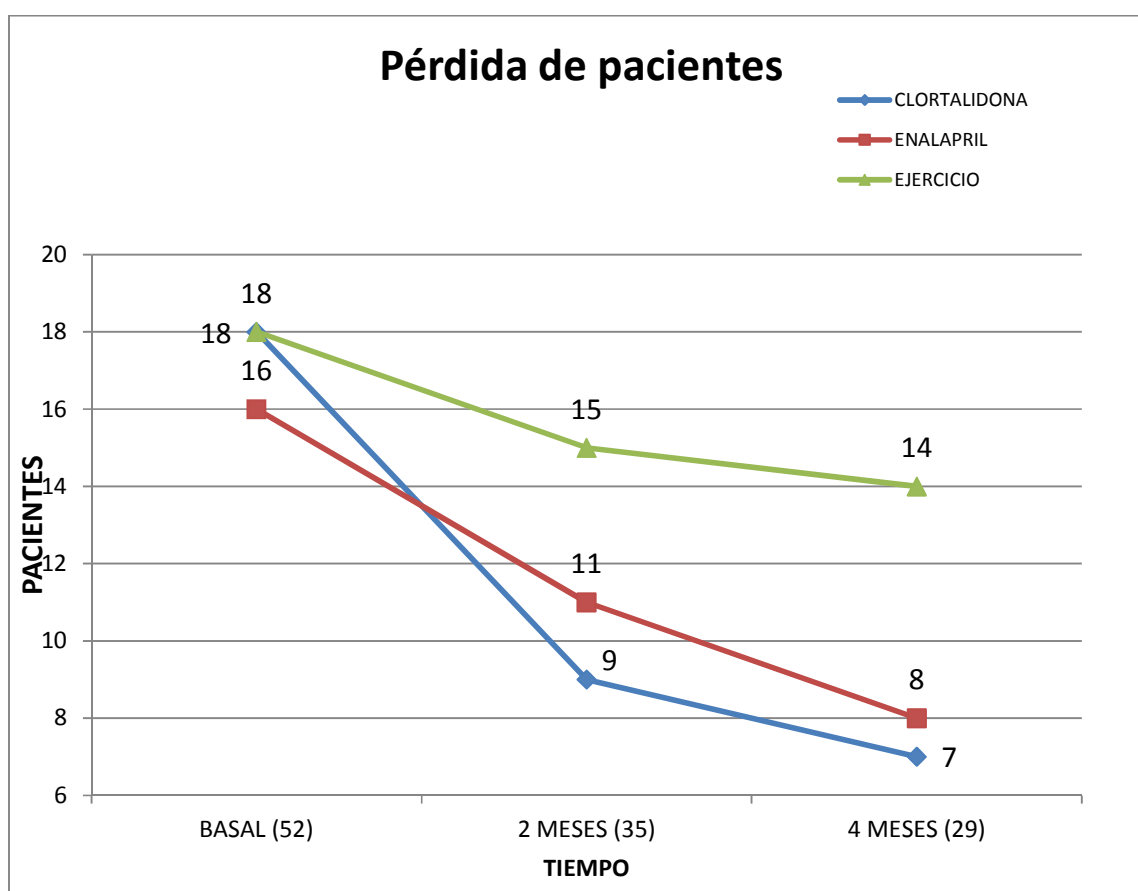
Las principales características demográficas basales de los 52 pacientes incluidos en el estudio se presentan en el cuadro 6.

CUADRO 6 CARACTERISTICAS BASALES DE LOS 52 SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

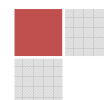
Género	
Femenino	27 (52 %)
Masculino	25 (48 %)
Factores de riesgo	
Tabaquismo	
SI	8 (15 %)
NO	44 (85 %)
Etilismo	
SI	17 (33 %)
NO	35 (67 %)
Edad (años)	
	50
Presión Arterial (mmHg)	
PAS	138.6
PAD	89.6
PAM	105.9
IMC (%)	29.7
Glucosa (mg / dL)	96.6
Colesterol (mg / dL)	196.6
Triglicéridos (mg / dL)	190



En la Gráfica 1 se observa la comparación del número de pacientes para cada grupo, siendo el mismo número de pacientes iniciales (18 pacientes) para el grupo de Clortalidona y modificaciones en el estilo de vida, mientras que para el grupo de Enalapril se inicio con 16 pacientes. Además se observa que el grupo en el que se conto con mayor pérdida fue el grupo de Clortalidona pues finalizó con solo 7 pacientes (39 %).



Gráfica 1 Resultados del número de pacientes para cada grupo estudiado, durante cuatro meses de seguimiento.



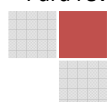
8.2 Presión Arterial

En el cuadro 7 se muestran los resultados de la Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y la Presión Arterial Media (PAM), de los tres grupos Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, comparados con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI. En los tres grupos se observó una disminución con significancia estadística ^A de la presión arterial basal con respecto a la presión arterial a los cuatro meses, sin embargo, esta disminución es marginal (mínima), ambos fármacos disminuyen con la misma eficacia la presión arterial. Sí bien las modificaciones en el estilo de vida disminuyen la presión arterial con significancia estadística, las cifras basales fueron inferiores al compararlas con los grupos de Clortalidona y Enalapril.

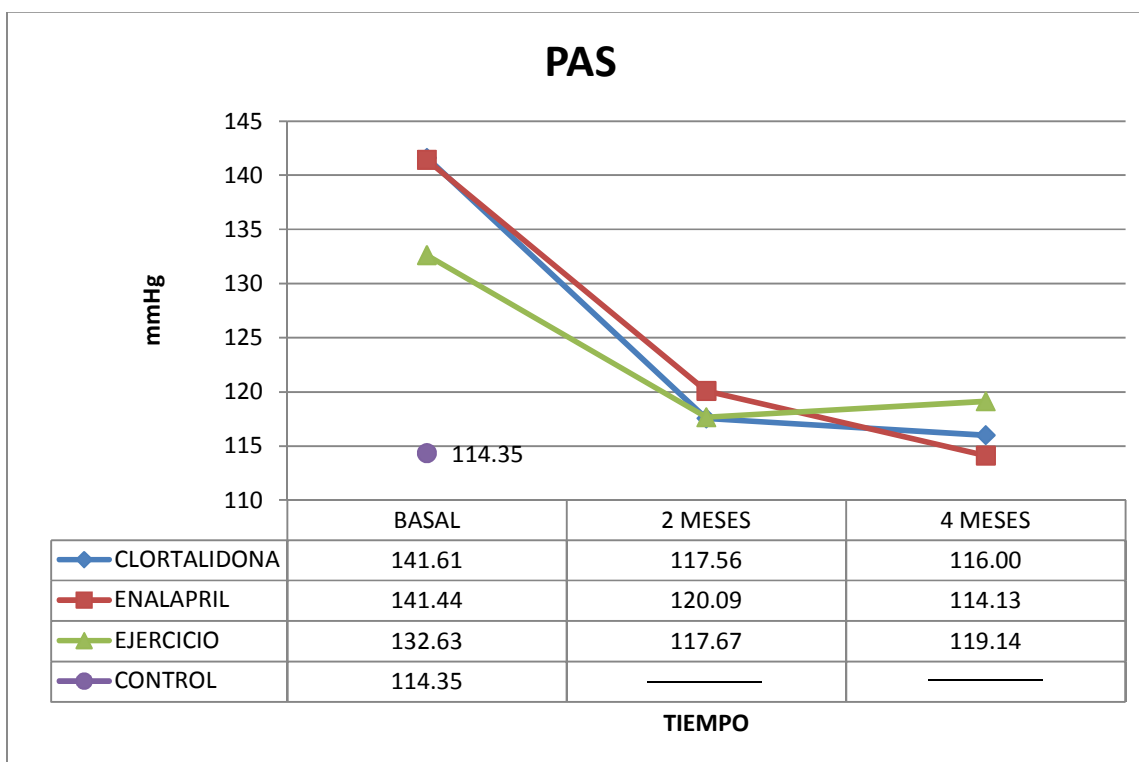
CUADRO 7 PRESIÓN ARTERIAL DE LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL DE DONADORES DEL BANCO CENTRAL DE SANGRE DE CMN SXXI
PAS = PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA; PAD = PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA; PAM = PRESIÓN ARTERIAL MEDIA;
DE = DESVIACIÓN ESTANDAR.

		Presión Arterial									
		CONTROL	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
			Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
PROMEDIO	PAS	114.35	141.61	117.56	116.00	141.44	120.09	114.13	132.63	117.67	119.14
	PAD	73.95	92.83	79.44	77.57	91.25	77.18	75.63	84.53	78.87	74.64
	PAM	87.42	109.09	92.15	90.38	107.98	91.48	88.46	100.56	91.80	89.48
DE	PAS	7.058	8.562	10.620	5.033	8.532	11.238	5.249	11.701	12.625	11.608
	PAD	6.684	5.555	6.692	4.614	6.608	6.161	7.289	7.684	9.357	9.237
	PAM	6.505	5.659	7.665	4.680	6.927	6.687	6.066	8.075	9.343	9.256

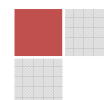
^A Para revisar las diferencias significativas ver cuadro 22, 23 y 24.

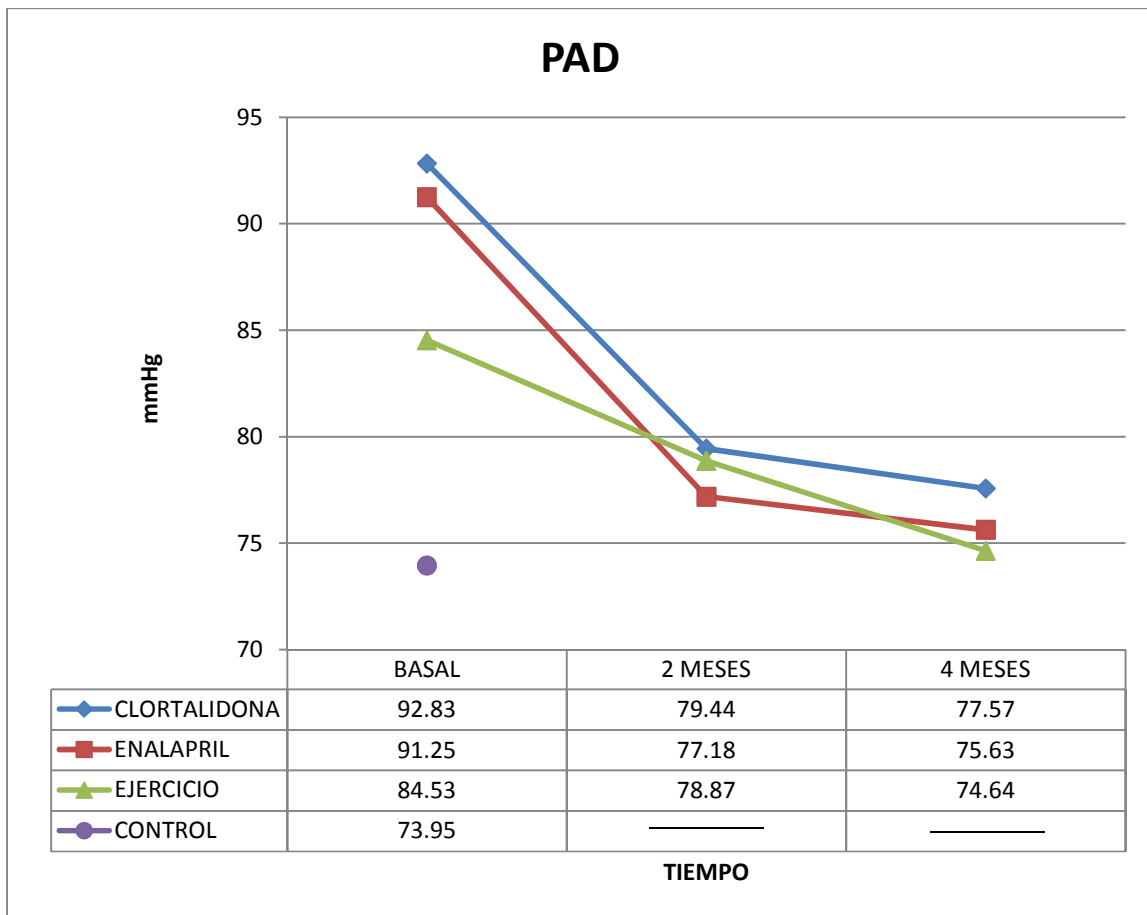


En la Gráfica 2, 3 y 4 se reportan el comportamiento de la PAS, PAD y PAM para los tres grupos estudiados Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante los cuatro meses de seguimiento, comparados con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, observándose una diferencia significativa entre los tiempos medidos es decir que a los dos meses de seguimiento se logra disminuir a niveles óptimos las cifras de PA, sin embargo no existe diferencia significativa para el tipo de tratamiento. Cabe destacar que la comparación con el grupo control es solamente con las cifras basales de los grupos estudiados.

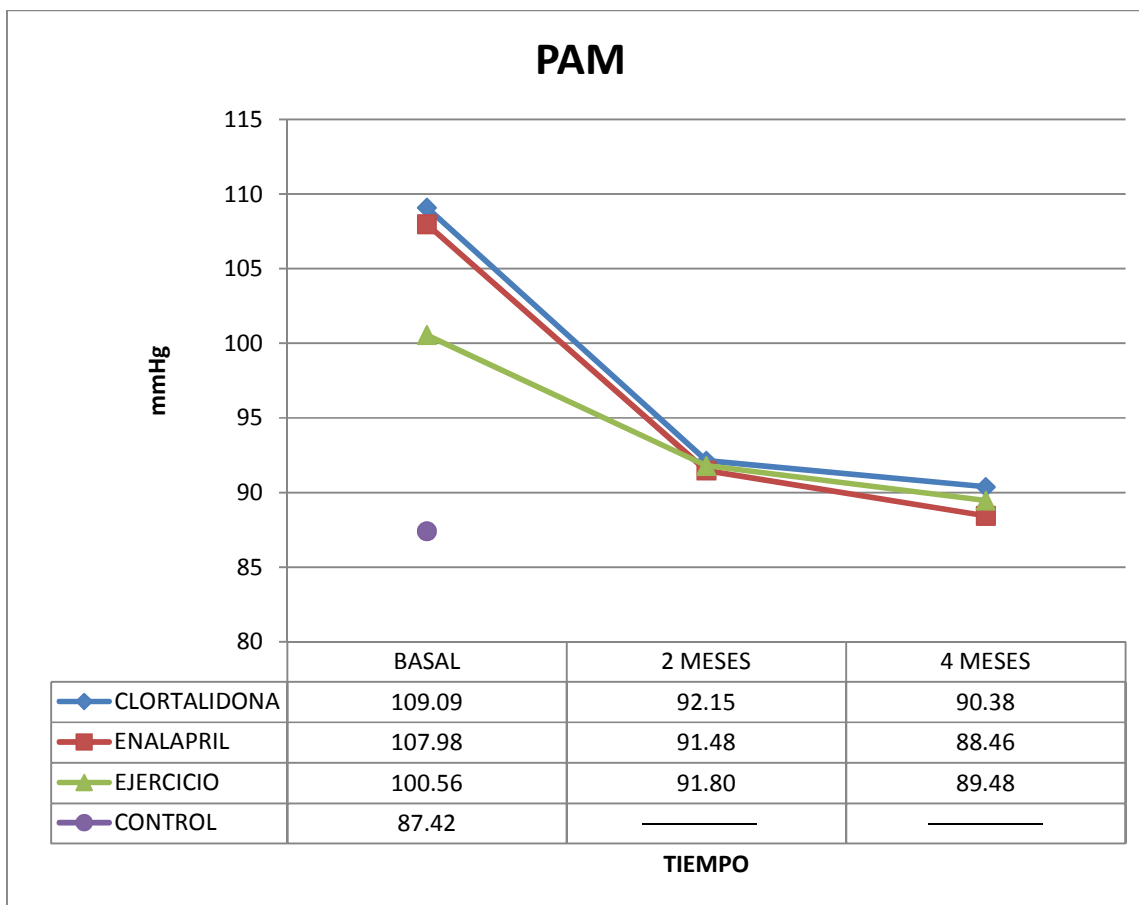


Gráfica 2 Comportamiento de la PAS para los tres grupos estudiados Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, comparado con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, observándose que en los tres tipos de tratamiento se llega a niveles óptimos de PA.





Gráfica 3 Comparación de la PAD para los tres grupos estudiados Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, comparado con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, observándose que en los tres tipos de tratamiento se llega a niveles óptimos de PA.



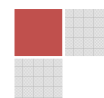
Gráfica 4 Comparación de la PAM para los tres grupos estudiados Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, comparado con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, observándose que en los tres tipos de tratamiento se llega a niveles óptimos de PA

8.3 Parámetros Somatométricos

8.3.1 Peso

De acuerdo a la ENSANUT 2012 la hipertensión arterial se relaciona con el sobrepeso y la obesidad en un 42.3 %, ¹ sin embargo en este estudio no se observa una relación directa de la reducción de peso con la disminución de la presión arterial. En el cuadro 8 se concentraron los resultados de la evolución del peso de los tres grupos: control, Clortalidona, Enalapril y Cambios en el estilo de vida (ejercicio), durante los cuatro meses de seguimiento, comparado con un grupo control de donadores del banco

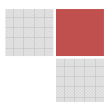
| Efecto antihipertensivo en pacientes pre – hipertensos e hipertensos tratados con Clortalidona, Enalapril o solo cambios en el estilo de vida.



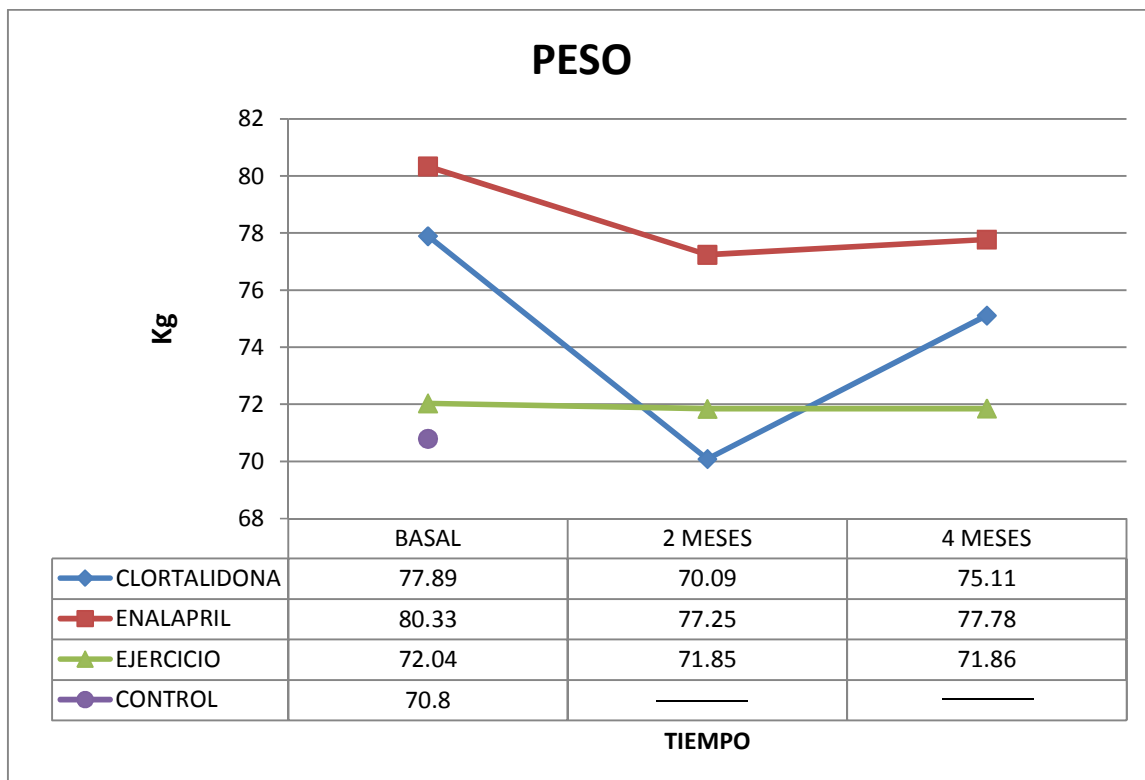
central de sangre de CMN SXXI. Al analizar los datos en estos no se observa una diferencia significativa intragrupal y/o intergrupala.

CUADRO 8 PROMEDIO DEL PESO DE LOS CUATRO GRUPOS: CONTROL, CLORTALIDONA, ENALAPRIL Y CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA, DURANTE EL SEGUIMIENTO A CUATRO MESES.

PESO										
	CONTROLES	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
		BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES
PROMEDIO	70.8	77.5	72.5	75.1	80.3	77.7	77.8	72	71.8	71.9
DE	13.54	13.01	11.40	12.47	12.12	10.18	11.16	14.36	15.02	15.70



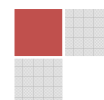
En la Gráfica 5 se muestra la evolución del peso de los pacientes de cada grupo sin observarse una disminución significativa en ninguno de los grupos, ni a lo largo del tiempo.



Gráfica 5 Peso de los pacientes en los cuatro grupos: control, Clortalidona, Enalapril, o cambios en el estilo de vida (ejercicio), durante el seguimiento a cuatro meses.

8.3.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

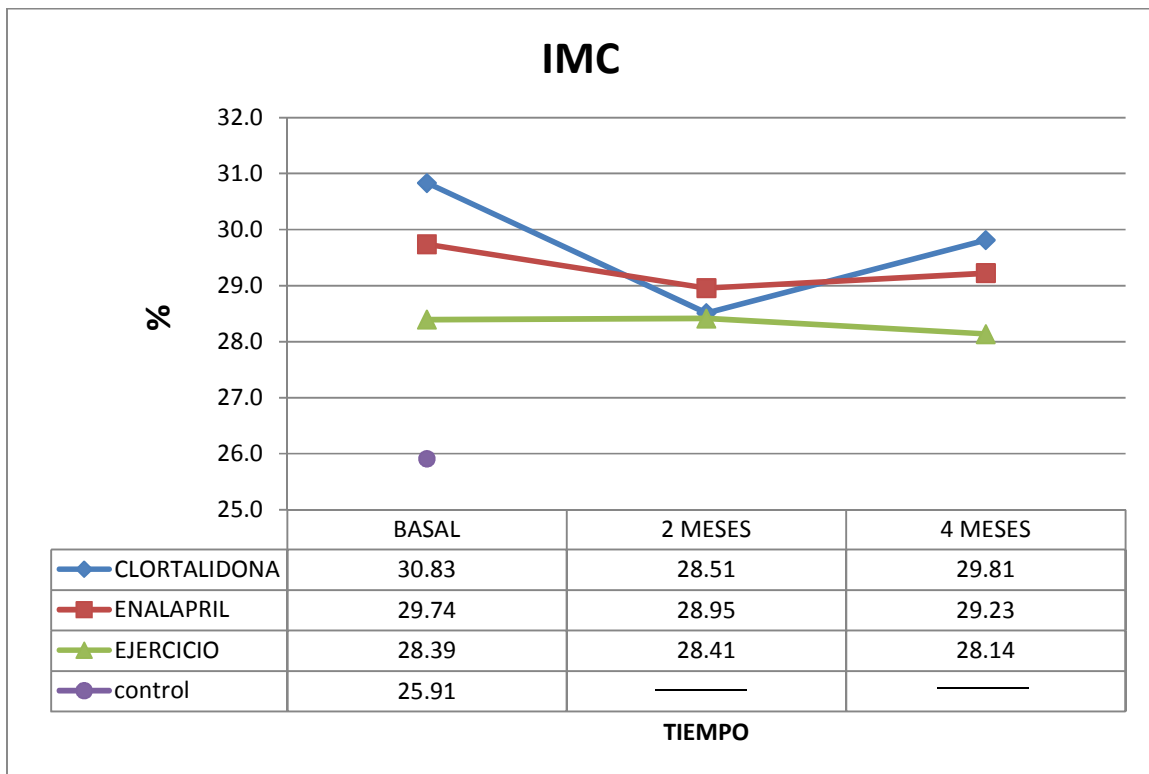
En el cuadro 9 se concentraron los resultados del índice de masa corporal de los grupos de estudio, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, comparado con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, en las mediciones basales. Para esta variable no se encontró diferencia significativa en cuanto a los tipos de tratamiento y tampoco se encontró a lo largo del tratamiento es decir intragrupal.



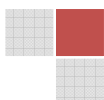
CUADRO 9 RESULTADOS DEL IMC DE LOS CUATRO GRUPOS CONTROL, CLORTALIDONA, ENALAPRIL, Y MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO), DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

		IMC								
CONTROLES		CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
		Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	25.91	30.19	29.00	29.81	29.71	28.95	29.23	28.58	28.41	28.11
DE	3.79	3.75	2.91	2.99	3.78	4.07	4.21	5.10	5.36	5.28

En la gráfica 6 se muestran los resultados obtenidos del IMC en los tres grupos estudiados, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, comparados con un grupo control de donadores de banco central de sangre de CMN SXXI.



Gráfica 6 Resultados obtenidos del IMC durante cuatro meses de seguimiento de cuatro grupos estudiados, grupo control, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio).



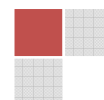
8.4 Análisis de Laboratorio

8.4.1 Glucosa (Glu)

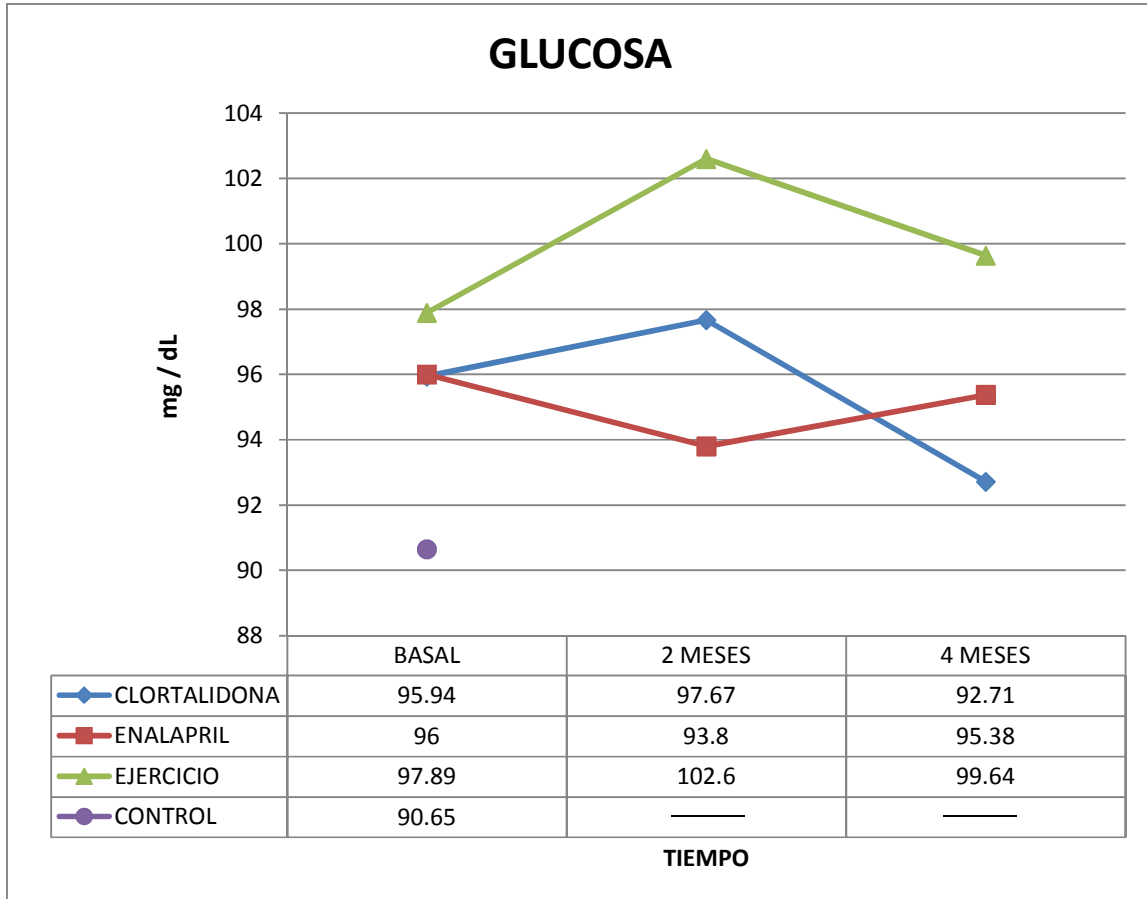
En el cuadro 10 observamos los resultados de la glucosa obtenidos para el grupo control, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, para los tres últimos, durante cuatro meses de seguimiento, observándose una diferencia significativa entre los grupos de Enalapril – Modificaciones en el estilo de vida, sin embargo al presentar glucosa alterada en ayuno (niveles de glucosa 100 – 125 mg /dL)³², estadísticamente no se puede establecer que exista dicha diferencia.

CUADRO 10 RESULTADOS DE GLUCOSA DE LOS CUATRO GRUPOS ESTUDIADOS, GRUPO CONTROL, CLORTALIDONA, ENALAPRIL, Y MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO), DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

GLUCOSA											
	CONTROLES			CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO	
		Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	
Promedio	90.65	96.77	98.13	92.71	94.86	92.89	95.38	97.76	102.60	99.64	
DE	6.01	9.09	10.95	12.09	6.25	4.70	4.75	9.69	16.81	17.06	



En la gráfica 7 se observan los resultados obtenidos de glucosa para los tres grupos estudiados Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, comparados con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI.



Gráfica 7 Resultados de la glucosa sérica de los cuatro grupos estudiados, grupo control, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante los cuatro meses de seguimiento.

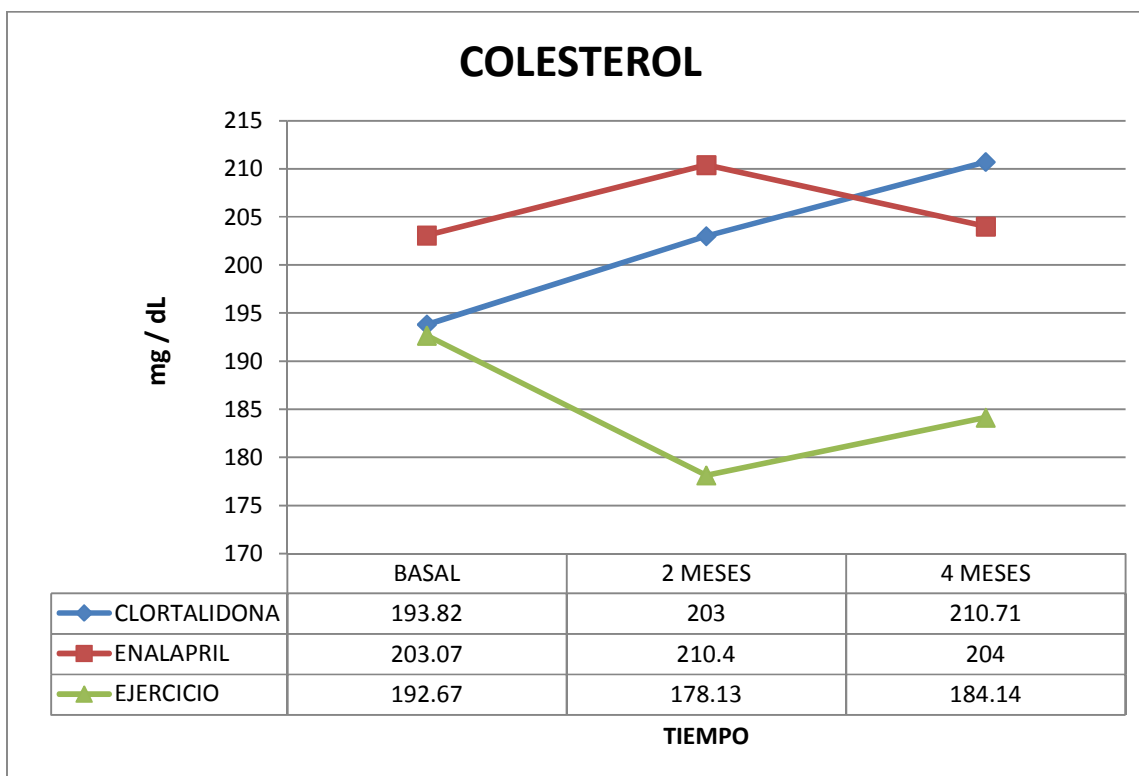
8.4.2 Colesterol (CT)

En el cuadro 11 se observan los resultados obtenidos de colesterol, para los tres grupos experimentales, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio); durante cuatro meses de seguimiento, sin observarse una diferencia significativa.

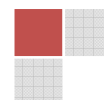
CUADRO 11 RESULTADOS OBTENIDOS DEL COLESTEROL PARA LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES, CLORTALIDONA, ENALAPRIL, Y MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO), DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

COLESTEROL									
	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	202.08	206.13	210.71	201.86	208.67	204.00	193.06	178.13	184.14
DE	30.95	23.27	31.03	35.15	54.63	35.73	41.94	48.16	23.32

En la gráfica 8 se observa la comparación de los niveles de colesterol en sangre de los pacientes pertenecientes a los tres grupos de estudio, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento.



Gráfica 8 Comparación de los resultados obtenidos de colesterol, para los tres grupos, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento.



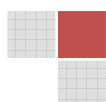
8.4.3 Triglicéridos (TG)

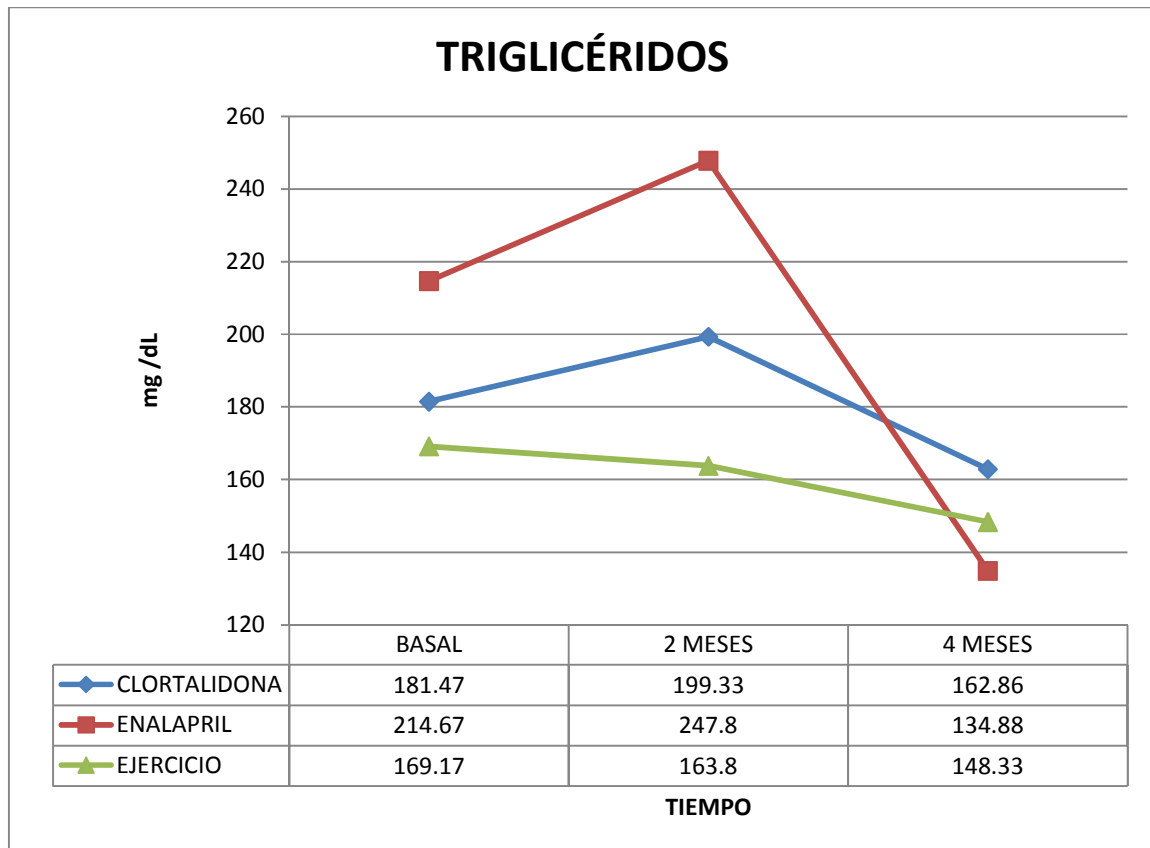
En el cuadro 12 se reportan los resultados obtenidos de triglicéridos, para los tres grupos experimentales, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, sin observarse diferencia significativa en ninguno de los casos.

CUADRO 12 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE TRIGLICÉRIDOS PARA LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES, CLORTALIDONA, ENALAPRIL Y MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO), DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

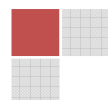
TRIGLICÉRIDOS									
	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	195.69	201.38	162.86	217.86	261.67	134.88	174.00	163.80	148.33
DE	107.48	68.45	71.86	104.11	159.14	49.06	141.01	75.62	73.26

En la gráfica 9 se muestra la comparación de los niveles de triglicéridos de los pacientes incluidos en los grupos estudiados, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento.





Gráfica 9 Comparación de los resultados de triglicéridos para los tres grupos, Clortalidona, Enalapril y Ejercicio (modificaciones en el estilo de vida), durante cuatro meses de seguimiento.



8.5 Moléculas Pro – Inflamatorias

A continuación se muestran los resultados de la medición de las moléculas pro – inflamatorias, IL – 1, IL – 6, TNF – α y NO por la técnica de ELISA.

8.5.1 Interleucina 1 (IL – 1)

En el cuadro 13 se reportan los resultados obtenidos de la medición de la IL – 1, de los tres grupos, durante cuatro meses de seguimiento, medidos en pg / mL.

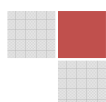
CUADRO 13 RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE IL – 1 EN LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

IL – 1 (pg / mL)									
	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	0.02082	0.02077	0.02081	0.02082	0.02085	0.02085	0.02081	0.02082	0.02082
DE	3.84174E-05	4.68E-05	1.61E-05	1.98E-05	2.43E-05	1.05E-05	2.8E-05	2.69E-05	2.298E-05

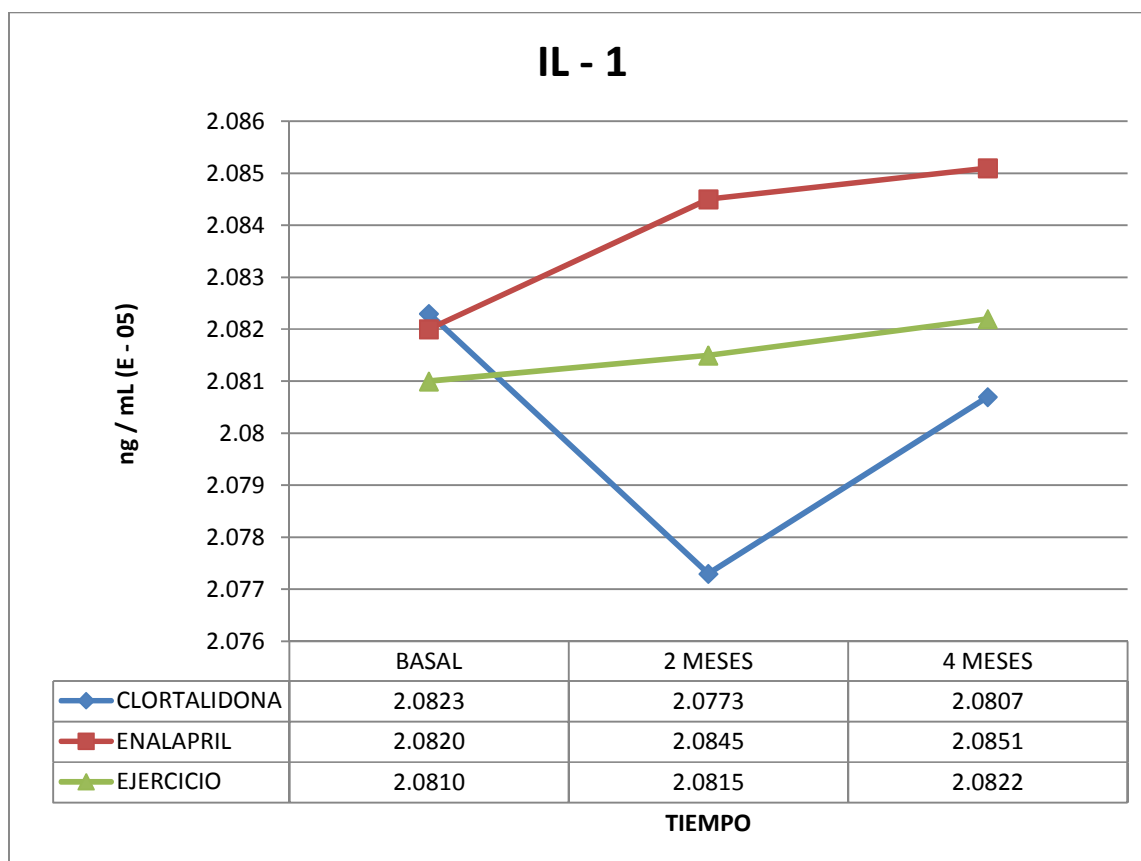
Para observar y analizar la diferencia se expresaron en base 10 los resultados, obteniéndose los siguientes datos reportados en el cuadro 14, esto sin observarse diferencias significativas intergrupales e intragrupalmente.

CUADRO 14 RESULTADOS DE IL – 1 REPORTADOS EN BASE 10 (ng / mL).

IL – 1 ng / mL (E – 05)									
	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
	2.0823	2.0773	2.0807	2.0820	2.0845	2.0851	2.0810	2.0815	2.0822



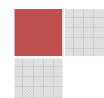
En la gráfica 10 se muestra la comparación en cuanto a los niveles de IL – 1 que presentaron los pacientes incluidos en cada uno de los grupos estudiados, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), a lo largo de cuatro meses de seguimiento, expresados en ng / mL.



Gráfica 10 Resultados de la medición de IL – 1 en los tres grupos Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante el seguimiento a cuatro meses, expresados en ng / mL.

8.5.2 Interleucina 6 (IL – 6)

En el cuadro 15 se concentraron los resultados de la medición de IL – 6 en los tres grupos experimentales, Clortalidona, Enalapril, y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento.



CUADRO 15 RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE IL – 6 EN LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES CLORTALIDONA, ENALAPRIL O CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA (EJERCICIO)

IL – 6 (pg / mL)

	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	0.05221	0.052225	0.052229	0.052217	0.052246	0.05225	0.05221	0.052215	0.05222
DE	3.8471E-05	4.82E-05	5E-05	4.14E-05	5.47E-05	6.43E-05	5.22E-05	4.77E-05	4.733E-05

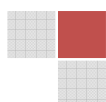
Para observar y analizar si existía alguna diferencia se expresaron en base 10 los resultados, obteniéndose los siguientes datos, reportados en el cuadro 16. Al realizar el análisis estadístico no se observó ninguna diferencia significativa intragrupal e intergrupala.

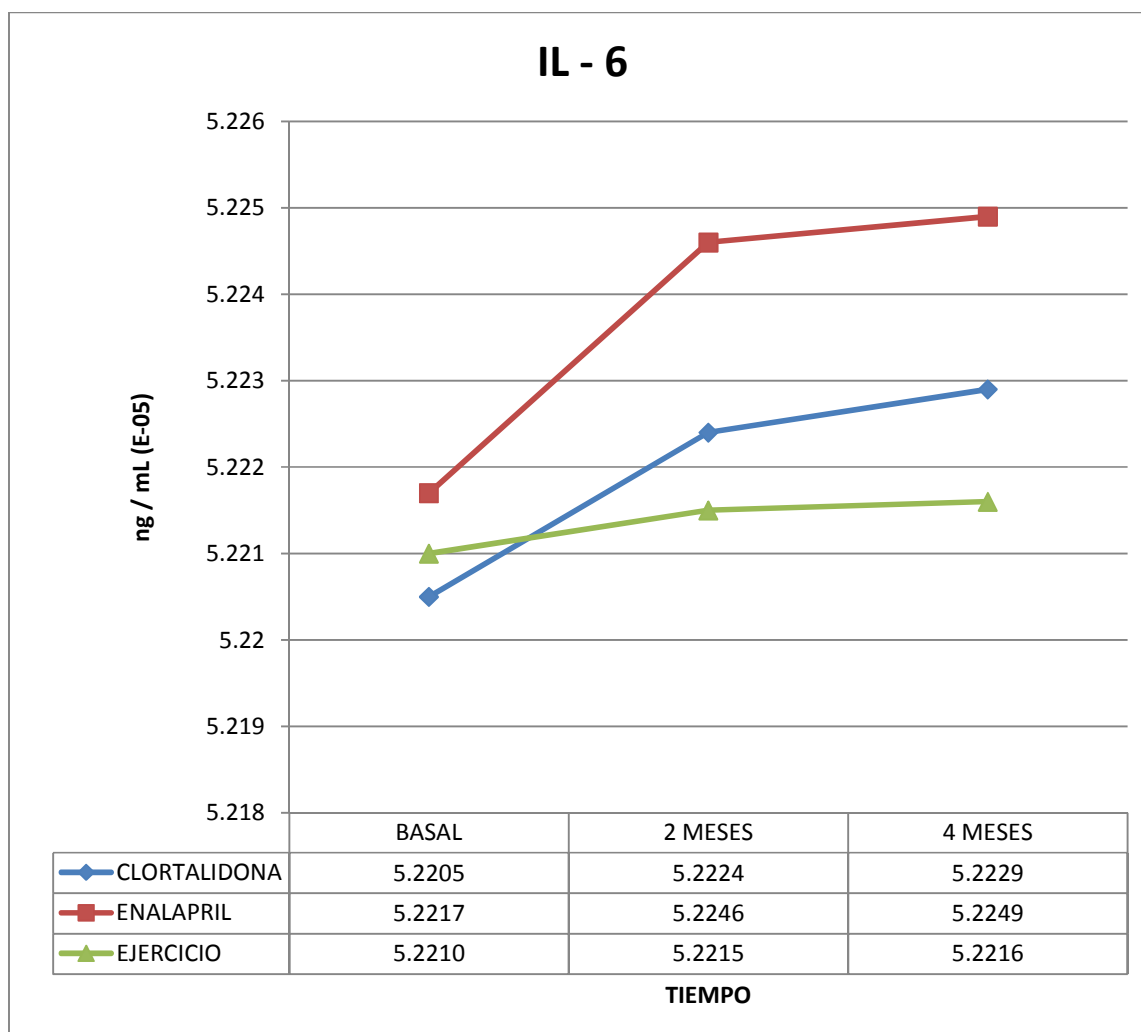
CUADRO 16 RESULTADOS DE LA MEDICION DE IL – 6 EXPRESADOS EN BASE 10 (ng / mL).

IL – 6 ng / mL (E-05)

CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
5.2205	5.2224	5.2229	5.2217	5.2246	5.2249	5.2210	5.2215	5.2216

En la gráfica 11 se comparan los resultados obtenidos de IL – 6 para los pacientes incluidos en los grupos de estudio, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, expresados en ng / mL.

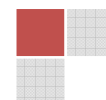




Gráfica 11 Evolución de la IL – 6 en los tres grupos, Clortalidona, Enalapril, y cambios en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, expresados en ng / mL.

8.5.3 Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF – α)

En el cuadro 17 se reportan los resultados de la medición de TNF – α en los tres grupos experimentales, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante el seguimiento a cuatro meses.



CUADRO 17 MEDICIÓN DE TNF – α EN LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO

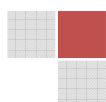
TNF – α (pg /mL)									
CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO			
	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
Promedio	0.12428	0.124269	0.12435	0.124226	0.124329	0.124288	0.12419	0.124324	0.12431
DE	3.91677E-05	6.03E-05	8.08E-05	4.49E-05	7.23E-05	3.97E-05	3.8E-05	0.000408	0.0002917

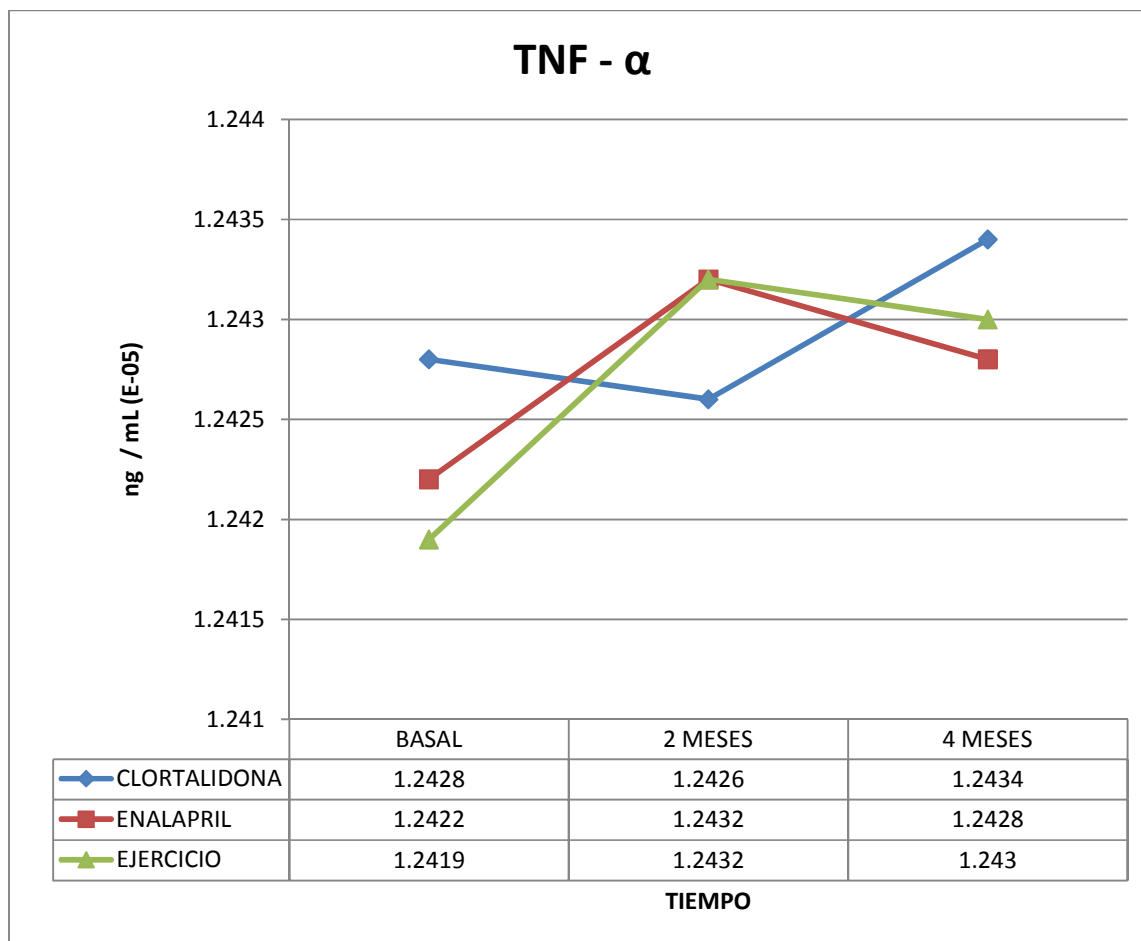
Para observar y analizar la diferencia se expresaron en base 10 los resultados, obteniéndose los siguientes datos recopilados en el cuadro 18, sin observarse diferencia significativa intergrupar y/o intragrupal.

CUADRO 18 RESULTADOS DE TNF – α EXPRESADOS EN BASE 10 (ng /mL).

TNF – α (ng / mL)								
CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses	Basal	2 meses	4 meses
1.2428	1.2426	1.2434	1.2422	1.2432	1.2428	1.2419	1.2432	1.2430

En la gráfica 12 se observa la comparación de TNF – α para los pacientes incluidos en los grupos de estudio Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, expresados en ng / mL.

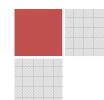




Gráfica 12 Resultados de la evolución de TNF – α en los tres grupos experimentales, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio); durante cuatro meses de seguimiento, expresados en ng / mL.

8.5.4 Óxido Nítrico

En el cuadro 19 se reportan los resultados de la medición de NO en los tres grupos, Clortalidona, Enalapril, modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante cuatro meses de seguimiento, comparados con un grupo control de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI.



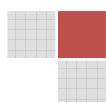
CUADRO 19 RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO DE LOS TRES GRUPOS DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO, COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL.

NO (pg /mL)										
	CONTROLES	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	BASAL	BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES
PROMEDIO	0.1154	0.1148	0.1163	0.1166	0.1155	0.1162	0.1155	0.1153	0.1152	0.1150
DE	0.0009	0.0006	0.0010	0.0013	0.0007	0.0006	0.0007	0.0007	0.0005	0.0003

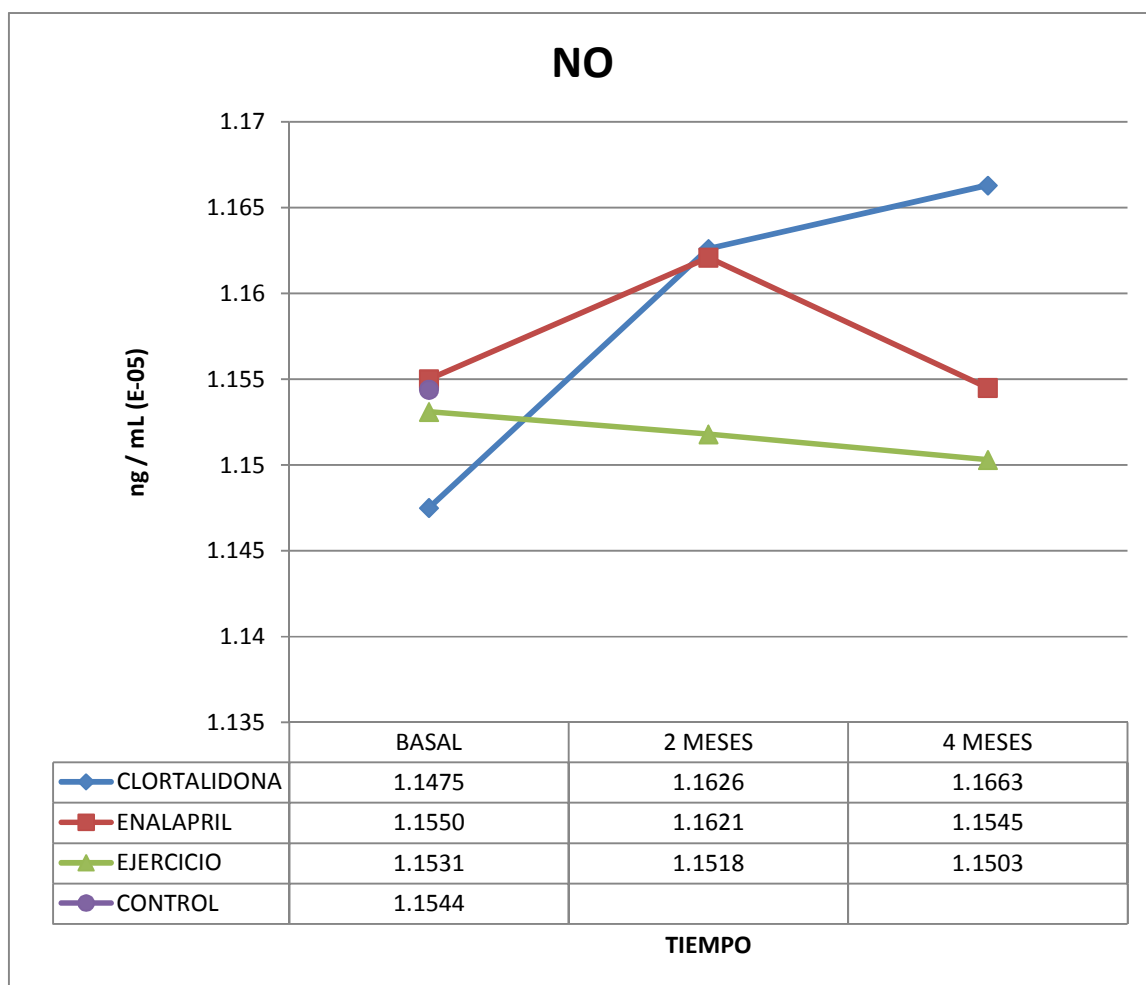
Para observar y analizar la diferencia se expresaron en base 10 los resultados, obteniéndose los siguientes datos, reportados en el cuadro 20, sin presentar diferencia significativa entre los tipos de tratamiento, e intragrupalmente.

CUADRO 20 RESULTADOS DE ÓXIDO NÍTRICO EXPRESADOS EN BASE 10 (ng / mL).

NO (ng / mL)										
	CONTROLES	CLORTALIDONA			ENALAPRIL			EJERCICIO		
	BASAL	BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES	BASAL	2 MESES	4 MESES
	1.1544	1.1475	1.1626	1.1663	1.1550	1.1621	1.1545	1.1531	1.1518	1.1503



En la gráfica 13 se muestran los resultados obtenidos tras el análisis de niveles de NO en las muestras de los pacientes incluidos en los grupos de estudio Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento, comparados con un grupo control de donadores del banco central de sangre CMN SXXI, expresados en ng / mL.



Gráfica 13 Resultados de NO de los tres grupos estudiados, Clortalidona, Enalapril y modificaciones en el estilo de vida (ejercicio), durante el seguimiento a cuatro meses, comparados con un grupo de donadores del banco central de sangre de CMN SXXI, expresados en ng / mL.

8.6 Resultados Destacados

En el cuadro 21 se concentraron los resultados con mayor impacto, para un mejor análisis de la presente investigación a pesar de que diferentes variables no presentaron diferencias significativas.

CUADRO 21 COMPARACIÓN DEL AUMENTO O LA DISMINUCIÓN DEL PORCENTAJE DE CADA RUBRO EN LOS TRES GRUPOS EXPERIMENTALES DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

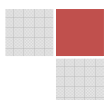
Porcentaje del aumento o disminución								
	PAS %	PAD %	PAM %	IL – 1 %	IL – 6 %	TNF – α %	NO %	IMC
Clortalidona	↓ 18.2	↓ 17	↓ 17.52	↓ 1.22	↑ 9.52	↑ 2.38	↑ 40.42	↓ 1.32
Enalapril	↓ 19.02	↓ 16.65	↓ 17.6	↑ 3.66	↑ 13.64	=	=	↓ 1.68
Ejercicio	↓ 10.38	↓ 11.92	↓ 11.12	↑ 1.23	↑ 4.76	↑ 4.88	↓ 5.66	↓ 1.75

↓ Disminuyo ↑ Aumento = Se mantuvo en el mismo parámetro

8.7 Análisis Estadístico

8.7.1 Análisis por la Prueba de ANOVA de un Factor

En el cuadro 22 se concentraron los resultados del análisis estadístico mediante la prueba de ANOVA con 0.05 de significancia, para los tres grupos estudiados, Clortalidona, Enalapril, y modificaciones en el estilo de vida, durante cuatro meses de seguimiento. En estos resultados, se puede observar que existe diferencia intragrupal con significancia estadística para la PAS, PAD y la PAM, además de que existe diferencia significativa intergrupala para los niveles de glucosa, sin embargo al presentar glucosa alterada en ayuno (niveles de glucosa 100 – 125 mg /dL)³², estadísticamente no se puede establecer que exista dicha diferencia. Así mismo no se observa diferencia significativa intergrupala e intragrupal en las variables de PESO, IMC, IL – 6, IL – 1, TNF – α, NO, COLESTEROL y TRIGLICÉRIDOS.

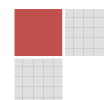


CUADRO 22 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR LA PRUEBA DE ANOVA CON 0.05 DE SIGNIFICANCIA, PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES MONITOREADAS A LO LARGO DE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO.

Pruebas de los efectos inter-sujetos												
	PAS	PAD	PAM	PESO	IMC	IL – 1	IL – 6	TNF – α	NO	GLU	CT	TG
Origen	Significancia Estadística											
TIPO DE TRATAMIENTO	0.619	0.055	0.138	0.121	0.351	0.079	0.088	0.898	0.13	0.049	0.16	0.233
MEDICIÓN EN EL TIEMPO	0	0	0	0.659	0.619	0.094	0.091	0.301	0.104	0.845	0.702	0.124
TIPO DE TRATAMIENTO * MEDICIÓN EN EL TIEMPO	0.129	0.256	0.161	0.986	0.973	0.067	0.069	0.837	0.123	0.212	0.701	0.786

8.7.2 Análisis por la Prueba POS – HOC

En el cuadro 23 se concentraron las significancias estadísticas para cada variable estudiada, en este caso se reportan los resultados para conocer si existe o no diferencia alguna entre los tipos de tratamientos. Analizando los resultados no existe diferencia significativa para la PAS entre los grupos de Clortalidona – Enalapril, ni entre los grupos de Enalapril – Modificaciones en el estilo de vida, pero si existe diferencia significativa entre Clortalidona – Modificaciones en el estilo de vida. Para la PAD no existe diferencia significativa entre los grupos de Clortalidona – Enalapril, pero si entre Clortalidona – Modificaciones en el estilo de vida y Enalapril – Modificaciones en el estilo de vida. En cuanto a la PAM existe diferencia significativa entre Clortalidona – Modificaciones en el estilo de vida y Enalapril – Modificaciones en el estilo de vida, pero no entre Clortalidona – Enalapril. Además existe diferencia significativa intergrupala entre Enalapril – Modificaciones en el estilo de vida, para los niveles de glucosa, sin embargo al presentar glucosa alterada en ayuno (niveles de glucosa 100 – 125 mg /dL).³² Finalmente para las variables Peso, IMC, IL – 1, IL – 6, TNF – α , NO, Colesterol y Triglicéridos, no existe diferencia significativa en cuanto a los tipos de tratamiento.

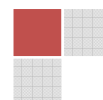


CUADRO 23 PRUEBA POS – HOC PARA CADA VARIABLE ESTUDIADA, DETERMINADA PARA VERIFICAR SI EXISTE O NO DIFERENCIA ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS CON UNA SIGNIFICANCIA DE 0.05.

PAS = Presión arterial sistólica, PAD = Presión arterial diastólica, PAM = Presión arterial media, PESO, IMC = Índice de masa corporal, IL – 1, IL – 6, TNF – α , NO = Oxido nítrico, GLU = Glucosa, CT = Colesterol, TG = Triglicéridos.

		Comparaciones múltiples												
		PAS	PAD	PAM	PESO	IMC	IL – 1	IL – 6	TNF – α	NO	GLU	CT	TG	
TIPO_TRATAMIENTO	TIPO_TRATAMIENTO	Significancia Estadística												
DHS de Tukey	CLORTALIDONA	ENALAPRIL	0.711	0.195	0.298	0.594	0.628	0.282	0.304	0.968	0.302	0.481	0.984	0.801
		EJERCICIO	0.015	0	0	0.487	0.746	0.248	0.258	0.924	0.343	0.521	0.285	0.485
	ENALAPRIL	CLORTALIDONA	0.711	0.195	0.298	0.594	0.628	0.282	0.304	0.968	0.302	0.481	0.984	0.801
		EJERCICIO	0.117	0.074	0.053	0.07	0.989	0.999	1	0.991	0.976	0.05	0.364	0.153
	EJERCICIO	CLORTALIDONA	0.015	0	0	0.487	0.746	0.248	0.258	0.924	0.343	0.521	0.285	0.485
		ENALAPRIL	0.117	0.074	0.053	0.07	0.989	0.999	1	0.991	0.976	0.05	0.364	0.153
Bonferroni	CLORTALIDONA	ENALAPRIL	1	0.254	0.415	0.995	1	0.389	0.425	1	0.421	0.749	1	1
		EJERCICIO	0.017	0	0	0.761	1	0.334	0.35	1	0.492	0.831	0.393	0.756
	ENALAPRIL	CLORTALIDONA	1	0.254	0.415	0.995	1	0.389	0.425	1	0.421	0.749	1	1
		EJERCICIO	0.144	0.087	0.062	0.083	1	1	1	1	1	0.057	0.527	0.193
	EJERCICIO	CLORTALIDONA	0.017	0	0	0.761	1	0.334	0.35	1	0.492	0.831	0.393	0.756
		ENALAPRIL	0.144	0.087	0.062	0.083	1	1	1	1	1	0.057	0.527	0.193
Sidak	CLORTALIDONA	ENALAPRIL	0.817	0.233	0.36	0.701	0.736	0.341	0.368	0.993	0.365	0.578	0.998	0.894
		EJERCICIO	0.017	0	0	0.584	0.848	0.298	0.311	0.975	0.415	0.622	0.344	0.582
	ENALAPRIL	CLORTALIDONA	0.817	0.233	0.36	0.701	0.736	0.341	0.368	0.993	0.365	0.578	0.998	0.894
		EJERCICIO	0.137	0.085	0.06	0.08	0.999	1	1	0.999	0.995	0.056	0.44	0.181
	EJERCICIO	CLORTALIDONA	0.017	0	0	0.584	0.848	0.298	0.311	0.975	0.415	0.622	0.344	0.582
		ENALAPRIL	0.137	0.085	0.06	0.08	0.999	1	1	0.999	0.995	0.056	0.44	0.181

En el cuadro 24 se reportan las significancias estadísticas para cada variable estudiada, en este caso se concentraron los datos con respecto al tiempo para determinar si existía diferencia entre el mismo grupo. Analizando los datos se observa que para las mediciones de la PAS, PAD, y PAM respectivamente existe diferencia significativa de la medición Basal – 2 meses y basal – 4 meses, mientras que no existe diferencia entre 2 meses – 4 meses, lo que nos indica que el efecto máximo independientemente del tratamiento se alcanza a los 2 meses de seguimiento. En cuanto al peso, IMC, IL – 1, IL – 6, TNF – α , NO, Glucosa, CT y TG, no existe diferencia significativa para ninguna de las mediciones realizadas durante cuatro meses de seguimiento.



CUADRO 24 PRUEBA POS – HOC PARA LAS VARIABLES ESTUDIADAS, DURANTE CUATRO MESES DE SEGUIMIENTO, ESTO CON EL FIN DE DETERMINAR SI EXISTE DIFERENCIA ENTRE EL MISMO GRUPO ESTUDIADO, CON UNA SIGNIFICANCIA DE 0.05.

PAS = Presión arterial sistólica, PAD = Presión arterial diastólica, PAM = Presión arterial media, PESO, IMC = Índice de masa corporal, IL – 1, IL – 6, TNF – α , NO = Oxido nítrico, GLU = Glucosa, CT = Colesterol, TG = Triglicéridos.

			Comparaciones múltiples												
			PAS	PAD	PAM	PESO	IMC	IL – 1	IL – 6	TNF – α	NO	GLU	CT	TG	
	MED_EN_TIEMPO	MED_EN_TIEMPO	Significancia Estadística												
DHS de Tukey	BASAL	2 MESES	0	0	0	0.628	0.585	0.268	0.267	0.228	0.319	0.964	0.645	0.97	
		4 MESES	0	0	0	0.746	0.674	0.317	0.307	0.271	0.272	0.973	0.998	0.119	
	2 MESES	BASAL	0	0	0	0.628	0.585	0.268	0.267	0.228	0.319	0.964	0.645	0.97	
		4 MESES	0.845	0.202	0.359	0.989	0.995	1	1	0.998	0.975	0.902	0.749	0.107	
	4 MESES	BASAL	0	0	0	0.746	0.674	0.317	0.307	0.271	0.272	0.973	0.998	0.119	
		2 MESES	0.845	0.202	0.359	0.989	0.995	1	1	0.998	0.975	0.902	0.749	0.107	
	Bonferroni	BASAL	2 MESES	0	0	0	1	0.974	0.367	0.364	0.304	0.45	1	1	1
			4 MESES	0	0	0	1	1	0.447	0.429	0.372	0.372	1	1	0.146
2 MESES		BASAL	0	0	0	1	0.974	0.367	0.364	0.304	0.45	1	1	1	
		4 MESES	1	0.265	0.519	1	1	1	1	1	1	1	1	0.13	
4 MESES		BASAL	0	0	0	1	1	0.447	0.429	0.372	0.372	1	1	0.146	
		2 MESES	1	0.265	0.519	1	1	1	1	1	1	1	1	0.13	
Sidak		BASAL	2 MESES	0	0	0	0.736	0.692	0.324	0.322	0.274	0.386	0.992	0.754	0.994
			4 MESES	0	0	0	0.848	0.782	0.384	0.371	0.327	0.328	0.994	1	0.139
	2 MESES	BASAL	0	0	0	0.736	0.692	0.324	0.322	0.274	0.386	0.992	0.754	0.994	
		4 MESES	0.926	0.242	0.434	0.999	1	1	1	1	0.995	0.963	0.851	0.125	
	4 MESES	BASAL	0	0	0	0.848	0.782	0.384	0.371	0.327	0.328	0.994	1	0.139	
		2 MESES	0.926	0.242	0.434	0.999	1	1	1	1	0.995	0.963	0.851	0.125	

9. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es un padecimiento que afecta a la población a nivel mundial por sus consecuencias a largo plazo, entre la más importante la aterogénesis. En la presente investigación se estudiaron tres tipos de tratamiento en pacientes de recién diagnóstico y sin tratamiento previo, además que cumplieron los criterios de inclusión previamente descritos. Los resultados arrojaron que los tres tipos de tratamiento disminuyen con significancia estadística los niveles de presión arterial (PAS, PAD y PAM), a los 2 meses con respecto a la basal, mientras que la diferencia en la disminución de la misma, de los 2 meses a los 4 meses es marginal.

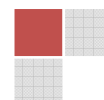
Si bien no existe diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con Clortalidona y Enalapril respecto a la disminución de la tensión arterial, el grupo de modificaciones en el estilo de vida presenta una disminución con significancia estadística, no obstante cabe señalar que las cifras basales de este grupo fueron inferiores al compararlos con los grupos de Clortalidona y Enalapril respectivamente.

Por otro lado no hubo diferencia estadística en la disminución de la PAS entre los grupos de Enalapril y modificaciones en el estilo de vida, pero si fue más eficaz y con diferencia estadística al comparar el grupo de Clortalidona con el grupo de modificaciones en el estilo de vida.

En ninguno de los casos se presentaron reacciones adversas que condicionaran la suspensión de la intervención, no obstante la Clortalidona al aumentar la diuresis fue una condicionante que los pacientes refirieron para el desempeño de su vida.

Las cuatro Interleucinas medidas para la presente investigación IL – 1, IL – 6, TNF – α , y NO nos mostraron diferencia con respecto a la basal, ni en forma comparativa con las tres intervenciones.

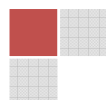
Finalmente, si consideramos el costo de intervención por día, referente al costo directo de Clortalidona (1 peso), Enalapril (3 pesos) y las Modificaciones en el estilo de vida (costos indirectos), resulta de considerar, dado que este no es un estudio farmacoeconómico, y el costo en modificaciones en el estilo de vida no ha sido



cuantificado dado que el personal capacitado para proponerlo y evaluarlo no está considerado en los servicios clínicos de primer contacto.

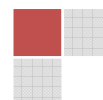
Sin embargo, el costo de medicamentos puede incidir en un ahorro importante dado que las tres intervenciones regresaron las cifras de presión arterial a los niveles óptimos.

Si consideramos que existen 34 millones de hipertensos, el 50 % de ellos conocidos (17 millones), el 7 % de ellos en tratamiento (1.19 millones) con Enalapril, sería un ahorro de 7.14 millones de pesos diarios (2, 606.1 millones de pesos anuales).



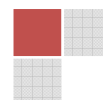
10. CONCLUSIONES

- La Clortalidona resulto ser el tratamiento más eficaz para el control de la presión arterial, comparado con el Enalapril y las Modificaciones en el estilo de vida, no obstante, estos dos tratamientos también disminuyeron las cifras de la presión arterial a niveles óptimos.
- A pesar de que la presente investigación no fue un estudio farmacoeconómico, se recomienda que el tratamiento de elección para el control de la hipertensión arterial fuera Clortalidona al ser más económico que el Enalapril, combinado con cambios en el estilo de vida.
- En ninguno de los casos se presentaron efectos adversos que condicionaran la suspensión de la intervención, no obstante la Clortalidona al incrementar la diuresis fue una condicionante que los pacientes refirieron para el desempeño de su vida.
- Se recomienda que el presente estudio sirva de antecedente para investigaciones futuras costo beneficio para el Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que las modificaciones en el estilo de vida como la dieta y el ejercicio, por mencionar algunas, no significaron costo alguno para la institución, esto en los tratamientos de sus pacientes pre – hipertensos.



11. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

1. Incrementar el número de muestra para confirmar la tendencia de los datos obtenidos.
2. Analizar el presente trabajo desde el punto de vista farmacoeconómico.
3. Implementar campañas para la prevención y diagnóstico oportuno de la pre –hipertensión e hipertensión arterial, con el fin de evitar complicaciones futuras propias de la enfermedad.
4. Dar a conocer los resultados obtenidos a los médicos y pacientes, para así evitar tratamientos costosos para las instituciones de salud.
5. Alargar el tiempo de seguimiento a 6 meses para comprobar si los pacientes pre – hipertenso continúan con niveles óptimos de presión arterial.



12. ANEXOS

ANEXO I



Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad de Medicina Familiar No. 31

**“EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE UN DIURÉTICO vs UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA EN PACIENTES PREHIPERTENSOS E
HIPERTENSOS EN ESTADÍO 1 SOMETIDOS A CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA”**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Paciente: _____

No. de Afiliación: _____

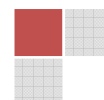
El presente estudio de investigación que hemos explicado a Usted, pretende diagnosticar durante las primeras dos visitas médicas si de acuerdo a las cifras obtenidas de su presión arterial es usted un paciente con la presión arterial normal, pre hipertenso (es decir, con predisposición a desarrollar hipertensión) o hipertenso (presión alta).

Una vez que le hayamos clasificado, a través de algunas muestras sanguíneas y de 6 a 9 visitas médicas, investigaremos una nueva teoría que fundamenta el uso de un antihipertensivo diurético (Clortalidona), Enalapril o cambio en estilo de vida, en el tratamiento de la hipertensión y justifique el tratamiento más congruente.

La **Hipertensión Arterial** es un padecimiento que debe tratarse lo más estrictamente posible, y para ello necesitamos de su cooperación acudiendo a las citas asignadas. El cambio en el estilo de vida (suspender el cigarro y alcohol, hacer ejercicio y llevar una dieta) forma parte del tratamiento inicial en el control de la pre hipertensión e hipertensión; si usted es hipertenso y a pesar de esto no ha controlado adecuadamente la presión, se iniciará tratamiento con diurético.

No obstante, el medicamento durante 12 semanas nos permitirá observar si su control arterial es posible, en caso de no ser así se agregará otro medicamento antihipertensivo.

Durante el seguimiento le tomaremos 3 muestras sanguíneas que nos indiquen si existe algún efecto o no del medicamento sobre su viscosidad en sangre, hematocrito, óxido nítrico (sustancia liberada de las paredes de las arterias que causa relajación o dilatación) y moléculas de inflamación de las paredes de sus arterias. Dentro de las reacciones secundarias que podría presentar durante la toma de muestra son dolor e inflamación en el



sitio de la toma, un moretón o hematoma que de inmediato desaparecerán al tratarlo con medios físicos como compresas con agua caliente. De igual forma en caso de ser usted hipertenso y requiera de la Clortalidona, o Enalapril éstas no causará ningún efecto secundario o adverso a la dosis a la cual le será administrada, por lo cual son completamente seguros.

Así mismo deberá saber que no hay ninguna remuneración económica por su participación en el estudio, de igual manera si usted llegara a no aceptar ingresar al estudio, no habrán repercusiones en sus citas subsecuentes en la Clínica y si llegara hacerse el diagnóstico de hipertensión arterial, podrá seguir recibiendo la atención médica correspondiente con su médico familiar al terminar el estudio.

Toda la información y resultados del laboratorio obtenidos a lo largo del estudio serán confidenciales y serán entregados a usted. Al término del estudio, al publicar los resultados obtenidos; será protegida la confidencialidad del paciente en todo momento. Únicamente tendrán acceso a la información el personal previamente autorizado perteneciente al estudio de investigación.

Será excluido del estudio todo paciente que no acuda a tres citas y a quienes les fuera difícil modificar su estilo de vida o en el monitoreo ambulatorio denoten estadio hipertensivo 2.

En caso de requerir mayor información respecto al estudio favor de contactar al investigador principal del estudio, Dr. Adolfo Chávez Negrete al 56-27-69-00 ext. 21773 en la Dirección de Enseñanza e Investigación del Hospital de Especialidades de CMNSXXI.

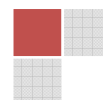
Desde luego está usted en derecho de no aceptar ingresar al estudio sin que por ello se demerite su atención.

De aceptar solicitamos a Usted, firme el presente documento para su inclusión en el protocolo de estudio.

Acepto ingresar al proyecto.

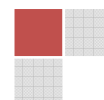
PACIENTE	Nombre y Firma	Fecha
----------	----------------	-------

INVESTIGADOR	Nombre y Firma	Fecha
--------------	----------------	-------

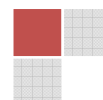


13. REFERENCIAS

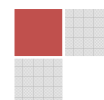
1. Gutiérrez JP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. Hipertensión Arterial en Adultos Mexicanos: Importancia de Mejorar el Diagnostico Oportuno y el Control. 2012; 113 – 114.
2. Chávez NA., Chávez MA. Modificaciones en el Estilo de Vida en el Sujeto Pre – hipertenso, el Mejor Momento Para la Prevención de Riesgo Cardiovascular. 2013, En prensa.
3. Moggi L. Hemorreología y Mucrocirculación. RAA. 2011; 69 (1): 61 – 84.
4. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM – 030 - SSA2 – 1999, Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial, para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM – 030 – SSA2 – 2009, Para la Prevención, Detección, Diagnostico, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica.
5. National Institutes of Health. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hihg Blood Pressure. 2003; 11 – 12.
6. National Institutes of Health. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hihg Blood Pressure. 2004; 11 – 12.
7. Clavijo Z. Aspects to Relationship Between Obesity and Hypertension. Int. J. Med. Sci. Phys. Educ. Sport. 2009; 5(1):49 – 58.
8. Márquez CF. Eficacia Clínica de la Modificación del Estilo de Vida en el Riesgo Cardiovascular en Pre – hipertensos: Estudio PREHIPER I. Rev. Esp. Cardiol. 2009; 62 (1): 86 – 90.



9. Guadalajara, J. Hipertensión Arterial. El Ejercicio Actual de la Medicina. Fac. Med. UNAM. 2008; Seminario, [www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2008/jun_01_ponencia.html]
10. Wichmann MF. Evolución de las Opciones Terapéuticas en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Hiertens. Riesgo Vasc. 2013; 30 (Supl 2): 2 – 12.
11. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión Arterial. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra. 1987.
12. Esquivel SV. Aspectos Nutricionales en la Prevención y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Rev. Costarr. Salud Pública. 2010; 19: 42 – 47.
13. Miura K, Nakagawa H. Can Dietary Changes Reduce Blood Pressure in the Long Term Current Opinion in Nephrology Hypertension. 2005; 14: 253 – 257.
14. Escott S. Nutrición, Diagnóstico y Tratamiento. Mc Graw Hill, Mexico. 2005.
15. Kido M, Katsuyuki A, Onozato M, Akihiro T, Masahiro Y, Ogita T, Fujita T. Protective Effect of Dietary Potassium Against Vascular Injury in Salt – Sensitive Hypertension. Hypertension. 2008; 51:225 – 231.
16. Nowson C, Worsley N, Margerison C, Jorna M, Godfrey S, Booth A. Blood Pressure Change With Weight Loss is Affected by Diet Type in Men. American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 81: 983 – 9.
17. Gibney M, Marinos E, Ljungqvist O, Dowsett J. Clinical Nutrition. Blackwell Science, Nueva Delhi. 2005; 287.
18. Libby P, Mann DL, Zipes DP. Braunwald. Tratado de Cardiología Texto de Medicina Cardiovascular. Vol. I. 8^a ed. Madrid: Elsevier; 2009.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. et al. Guía Europea de Práctica Clínica Para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial 2007. Rev. Esp. Cardiol. 2007; 60 (9): 968 e1 – e94.



20. Mellen P, Palla S, Goff d, Bonds D. Prevalence of Nutrition and Exercise Counseling for Patients with Hypertension United States, 1999 to 2000. *J. Gen. Intern. Med. USA, California.* 2004; 19:917 – 924.
21. Rodríguez J., Rodríguez F., Cañas A. Biomarcadores y Lesión Vascul. *Dial. Traspl.* 2009; 30 (1): 18 – 20.
22. Lucas D. Marcadores de Estrés Oxidativo. Su Valor en la Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Cardiovascular en el Hospital de Día. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 2003; 32 (1): 177 – 183.
23. Guillermo CR, y cols. Estrés Oxidativo y Endotelio. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2006; 14 (4): 233 – 236.
24. Martin JL, Blanco LM, Tuñón T, Muñoz GB, Madrigal MJ, Moreno JA, Vega CM, Egido J. Biomarcadores en la Medicina Cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol. Barcelona.* 2009; 62 (6): 677 – 88.
25. González I., Casanova C., Escobar C., García A., Pereira J., Prieto E., Tejero C. Enfermedad Cardiovascular y Función Renal. Mecanismos Patogénicos. *Rev. Esp. Cardiol. Supl. Barcelona.* 2008; 8: 10E – 21E.
26. Morillas P., Inflamación y Apoptosis en la Hipertensión Arterial. Importancia de la Extensión de la Lesión de Órgano Diana. *Rev. Esp. Cardiol. Barcelona.* 2012; 65 (9): 819 – 825.
27. Renna N. Expresión Vascul. en un Modelo de Síndrome Metabólico. *Rev. Arg. Cardiol. Buenos Aires.* 2007; 75 (1): 36 – 41.
28. Ferrer D., Óxido Nítrico. Importancia Biológica y Participación en Algunas Funciones Cardiovasculares y Hematológicas. *Medisan.* 1998; 2 (3): 45 – 53.



29. Stiefel P., Características Clínicas, Bases Celulares y Moleculares en la Hipertensión Arterial en el Anciano. Med. Clin. Barcelona. 2008; 131 (10): 387 – 95.
30. Adarmes H, Solís JP, Müller A, Galleguillos M. Determinación de Nitrito como Metabolito Estable del Óxido Nítrico en el Líquido Sinovial de la Articulación Metacarpofalángica Equina. Arch. Med. Vet. 2009; 41: 255 – 259.
31. Burriel MF, Lucena CF, Arribas JS, Hernández MJ. Química Analítica Cualitativa. 18^a ed. Thompson editores. España, Madrid. 2008.
32. American Diabetes Association. Diabetes Care. Jan, 2010; 33(Suppl 1): S62 – S69. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/>].

