



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza

SECRETARIA DE SALUD DEL
DISTRITO FEDERAL
Dirección General de Planeación y
Coordinación Sectorial
Dirección de Educación e
Investigación
Subdirección de Educación Continua

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN TRANDOLAPRIL-VERAPAMIL
EN DOSIS FIJA PARA EL CONTROL DE LA HTA EN EL PACIENTE
DIABÉTICO HIPERTENSO POBREMENTE CONTROLADO CON
UN IECA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:
DR. FAUSTO MIGUEL GONZÁLEZ VILLAGRÁN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE LA TESIS
DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

MÉXICO, D. F. 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



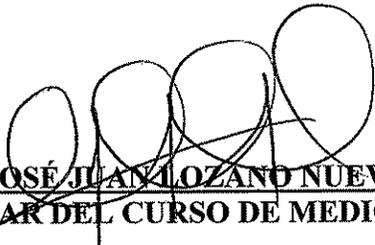
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJAS DE VISTOS BUENOS
DIRECTORES DE TESIS**



DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.



DR. ALBERTO RUBIO GUERRA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN.

la Dirección General de Bibliotecas de la
entendiéndose en formato electrónico e impreso el
curso de mi trabajo recaptional.
FARE: Fausto Miguel
González Villegón
08-10-02

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Eficacia de la combinación trandolapril-verapamil en dosis fija para el control de la HTA en el paciente diabético hipertenso pobremente controlado con un IECA

ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA,*** CARLOS TREVIÑO GOMEZHARPER,**
JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO,*** GERMÁN VARGAS AYALA,*** LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ,***
FAUSTO MIGUEL GONZÁLEZ VILLAGRÁN*

RESUMEN

Antecedentes: hace poco se publicó que el control de la hipertensión arterial es más importante que el de la glucemia para evitar complicaciones macrovasculares en el paciente con diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). **Objetivo:** determinar si la combinación de trandolapril con verapamil es útil para controlar la presión arterial en sujetos hipertensos con DMNDI que no responden a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). **Material y métodos:** se estudiaron 30 sujetos hipertensos con DMNDI de más de un año de evolución, y que tuvieran cifras de T/A > 140/90 en tres ocasiones a pesar de haber estado en tratamiento durante seis meses con algún IECA, a quienes se administró la combinación (en la misma cápsula) de trandolapril (2 mg) con verapamil (180 mg). Los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses, se registró mensualmente la presión arterial (por triplicado), la frecuencia cardíaca, la glucemia y el número de cápsulas devueltas.

ABSTRACT

Background: It has been shown that high blood pressure control is more important than glycemic control for the prevention of macrovascular events in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Objective:** To evaluate if the fixed-dose combination of trandolapril-verapamil is useful for the antihypertensive control of NIDDM-hypertensive patients poorly controlled with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). **Material and methods:** We evaluated 30 diabetic-hypertensive patients with more than a year with both diseases, and with blood pressure > 140/90 mmHg in spite of at least six months of treatment with an ACEI. They received (in the same pill) trandolapril (2 mg)/verapamil (180 mg), they were evaluated monthly for three months, in each visit we assessed blood pressure, heart rate and serum glycemia, and we counted the resting capsules. Statistical analysis was performed with ANOVA. **Results:** We found that all patients have a blood pressure reduction

INTRODUCCIÓN

La macroangiopatía diabética es responsable de más del 80% de las defunciones debidas a diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). En la fisiopatología de la macroangiopatía diabética intervienen varios factores. Uno de los más importantes es el control

metabólico del paciente, en particular de las concentraciones séricas de glucosa; otros son el tipo de dieta, sobre todo la rica en grasas saturadas,¹ los factores hemodinámicos, en especial la fuerza de fricción sobre la pared arterial² (que regula la producción de óxido nítrico) y los humorales, como la angiotensina 2 y la endotelina, que favorecen la proliferación de la propia pared arterial y el crecimiento de la placa de ateromas.¹

Es bien sabido que en el daño renal del paciente con DMNDI participan también factores humorales y hemodinámicos, entre los que resalta el incremento de la presión intraglomerular; por ello, el deterioro renal de estos pacientes puede acelerarse debido a la coexistencia de hipertensión arterial. Asimismo que, a su vez,

* Servicio de Medicina Interna.

** Grupo de estudios en hipertensión arterial.

Hospital General de Ticomán, ISSDF.

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Hospital General de Ticomán, ISSDF. Plan de San Luis S/N esq. Bandera, Col. Ticomán, CP 07330, México DF. Tel./fax: 5754 3939.

Recibido: enero, 2000. Aceptado: mayo, 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Eficacia de la combinación trandolapril-verapamil en dosis fija para el control de la HTA en el paciente diabético hipertenso pobremente controlado con un IECA

ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA,*** CARLOS TREVIÑO GOMEZHARPER,**
JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO,*** GERMÁN VARGAS AYALA,*** LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ,***
FAUSTO MIGUEL GONZÁLEZ VILLAGRÁN*

RESUMEN

Antecedentes: hace poco se publicó que el control de la hipertensión arterial es más importante que el de la glucemia para evitar complicaciones macrovasculares en el paciente con diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). **Objetivo:** determinar si la combinación de trandolapril con verapamil es útil para controlar la presión arterial en sujetos hipertensos con DMNDI que no responden a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). **Material y métodos:** se estudiaron 30 sujetos hipertensos con DMNDI de más de un año de evolución, y que tuvieran cifras de T/A > 140/90 en tres ocasiones a pesar de haber estado en tratamiento durante seis meses con algún IECA, a quienes se administró la combinación (en la misma cápsula) de trandolapril (2 mg) con verapamil (180 mg). Los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses, se registró mensualmente la presión arterial (por triplicado), la frecuencia cardíaca, la glucemia y el número de cápsulas devueltas.

ABSTRACT

Background: It has been shown that high blood pressure control is more important than glycemic control for the prevention of macrovascular events in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Objective:** To evaluate if the fixed-dose combination of trandolapril-verapamil is useful for the antihypertensive control of NIDDM-hypertensive patients poorly controlled with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). **Material and methods:** We evaluated 30 diabetic-hypertensive patients with more than a year with both diseases, and with blood pressure > 140/90 mmHg in spite of at least six months of treatment with an ACEI. They received (in the same pill) trandolapril (2 mg)/verapamil (180 mg), they were evaluated monthly for three months, in each visit we assessed blood pressure, heart rate and serum glycemia, and we counted the resting capsules. Statistical analysis was performed with ANOVA. **Results:** We found that all patients have a blood pressure reduction

INTRODUCCIÓN

La macroangiopatía diabética es responsable de más del 80% de las defunciones debidas a diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). En la fisiopatología de la macroangiopatía diabética intervienen varios factores. Uno de los más importantes es el control

metabólico del paciente, en particular de las concentraciones séricas de glucosa; otros son el tipo de dieta, sobre todo la rica en grasas saturadas,¹ los factores hemodinámicos, en especial la fuerza de fricción sobre la pared arterial² (que regula la producción de óxido nítrico) y los humorales, como la angiotensina 2 y la endotelina, que favorecen la proliferación de la propia pared arterial y el crecimiento de la placa de ateromas.¹

Es bien sabido que en el daño renal del paciente con DMNDI participan también factores humorales y hemodinámicos, entre los que resalta el incremento de la presión intraglomerular; por ello, el deterioro renal de estos pacientes puede acelerarse debido a la coexistencia de hipertensión arterial. Asimismo que, a su vez,

* Servicio de Medicina Interna.

** Grupo de estudios en hipertensión arterial.

Hospital General de Ticomán, ISSDF.

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Hospital General de Ticomán, ISSDF. Plan de San Luis S/N esq. Bandera, Col. Ticomán, CP 07330, México DF. Tel./fax: 5754 3939.

Recibido: enero, 2000. Aceptado: mayo, 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



El análisis estadístico se realizó con ANOVA. **Resultados:** los 30 pacientes (60 ± 5 años) manifestaron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica ($168 \pm 5/97 \pm 3$ a $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$); no hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca (74 ± 6 a 75 ± 5 X', $p > 0.05$). Tres pacientes padecieron hipotensión sintomática en el primer mes, y se les controló la presión arterial de manera adecuada con media gragea; un paciente se quejó de mareo el primer mes, el cual se autolimitó, y otro sufrió de estreñimiento. **Conclusiones:** la combinación trandolapril-verapamil es útil para controlar la presión arterial en sujetos con DMNDI que no responden al IECA solo, es bien tolerada y la presentación en una sola tableta favorece el apego al tratamiento.

Palabras clave: trandolapril-verapamil, hipertensión arterial, diabetes mellitus, apego.

($168 \pm 5/97 \pm 3$ to $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$), we did not find significant changes in heart rate (74 ± 6 to 75 ± 5 bpm, $p > 0.05$). Three patients suffered symptomatic hypotension and were controlled with half of the dose, one patient suffered seasickness and one more constipation. **Conclusions:** The fixed dose combination of trandolapril/verapamil is effective in controlling blood pressure in hypertensive patients with NIDDM insufficiently pretreated with an ACEI, is well tolerated and this formulation of both drugs in the same capsule facilitates therapy compliance.

Key words: trandolapril-verapamil, hypertension, diabetes mellitus, compliance.

puede determinar el rango de deterioro renal.³ Un factor humoral involucrado en este aspecto es la sobreproducción de endotelina por parte del endotelio de las arterias renales, lo que favorece la proliferación mesangial y el deterioro renal.⁴

Existen estudios que demuestran que el tratamiento con agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede retrasar el deterioro renal en estos pacientes.⁵⁻⁷

Con base en lo anterior, una de las acciones que puede realizar el médico para retrasar la progresión de la macroangiopatía y la microangiopatía, además del control de la glucemia, es el control estricto de las cifras de presión arterial. La información disponible recomienda disminuir las cifras de presión lo máximo posible, pero sin llegar a provocar efectos colaterales, para otorgar protección cardiovascular a estos enfermos.⁸ Es importante señalar que sólo 50% de los pacientes hipertensos se pueden controlar de manera adecuada con monoterapia, los demás requieren combinaciones de fármacos.⁹

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son los agentes mejor estudiados en este aspecto, en particular en diabéticos dependientes de insulina. Sin embargo, algunos reportes indican que a reducciones similares de la presión arterial, los inhibidores de la ECA son tan eficaces como los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (y algunas dihidropiridinas, sobre todo nitrendipina) en el control de la proteinuria y el deterioro renal de los pacientes hipertensos con DMNDI.¹⁰

Hace poco tiempo, el estudio UKPDS demostró que la disminución estricta de las cifras de presión

arterial es más importante que el fármaco usado para proteger los órganos blanco de la DMNDI, tanto en lo que respecta a las complicaciones de la aterosclerosis, como en lo derivado de la microangiopatía.¹¹ De hecho, el grado de protección orgánica en dicho estudio fue semejante con captopril o atenolol, siempre que se lograran reducciones similares de la presión arterial.¹²

El objetivo de este estudio fue determinar si la combinación de verapamil con trandolapril es útil en el control de la presión arterial en sujetos con DMNDI e hipertensión que no respondieron de manera satisfactoria al uso de un inhibidor de la ECA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio clínico autocontrolado incluyó 30 pacientes diabéticos no insulino dependientes e hipertensos con más de 12 meses de evolución de ambas enfermedades, mismos que no mejoraron su presión arterial a pesar de haber permanecido en tratamiento con algún inhibidor de la ECA por lo menos durante seis meses.

Se consideró que la hipertensión de un paciente estaba mal controlada cuando tenía cifras tensionales mayores a 140/90 arterial en, por lo menos, dos registros realizados por triplicado en distintos días por personal capacitado que desconocía el estudio.

Los 30 sujetos recibieron la combinación trandolapril-verapamil a dosis fija de 2 mg del primero y 180 mg del segundo en la misma cápsula una vez al día, durante tres meses.

Como el estudio se efectuó para evaluar el efecto sobre la presión arterial en pacientes hipertensos mal controlados con monoterapia, se pasó directamente a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El análisis estadístico se realizó con ANOVA. **Resultados:** los 30 pacientes (60 ± 5 años) manifestaron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica ($168 \pm 5/97 \pm 3$ a $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$); no hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca (74 ± 6 a 75 ± 5 X', $p > 0.05$). Tres pacientes padecieron hipotensión sintomática en el primer mes, y se les controló la presión arterial de manera adecuada con media gragea; un paciente se quejó de mareo el primer mes, el cual se autolimitó, y otro sufrió de estreñimiento. **Conclusiones:** la combinación trandolapril-verapamil es útil para controlar la presión arterial en sujetos con DMNDI que no responden al IECA solo, es bien tolerada y la presentación en una sola tableta favorece el apego al tratamiento.

Palabras clave: trandolapril-verapamil, hipertensión arterial, diabetes mellitus, apego.

($168 \pm 5/97 \pm 3$ to $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$), we did not find significant changes in heart rate (74 ± 6 to 75 ± 5 bpm, $p > 0.05$). Three patients suffered symptomatic hypotension and were controlled with half of the dose, one patient suffered seasickness and one more constipation. **Conclusions:** The fixed dose combination of trandolapril/verapamil is effective in controlling blood pressure in hypertensive patients with NIDDM insufficiently pretreated with an ACEI, is well tolerated and this formulation of both drugs in the same capsule facilitates therapy compliance.

Key words: trandolapril-verapamil, hypertension, diabetes mellitus, compliance.

puede determinar el rango de deterioro renal.³ Un factor humoral involucrado en este aspecto es la sobreproducción de endotelina por parte del endotelio de las arterias renales, lo que favorece la proliferación mesangial y el deterioro renal.⁴

Existen estudios que demuestran que el tratamiento con agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede retrasar el deterioro renal en estos pacientes.⁵⁻⁷

Con base en lo anterior, una de las acciones que puede realizar el médico para retrasar la progresión de la macroangiopatía y la microangiopatía, además del control de la glucemia, es el control estricto de las cifras de presión arterial. La información disponible recomienda disminuir las cifras de presión lo máximo posible, pero sin llegar a provocar efectos colaterales, para otorgar protección cardiovascular a estos enfermos.⁸ Es importante señalar que sólo 50% de los pacientes hipertensos se pueden controlar de manera adecuada con monoterapia, los demás requieren combinaciones de fármacos.⁹

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son los agentes mejor estudiados en este aspecto, en particular en diabéticos dependientes de insulina. Sin embargo, algunos reportes indican que a reducciones similares de la presión arterial, los inhibidores de la ECA son tan eficaces como los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (y algunas dihidropiridinas, sobre todo nitrendipina) en el control de la proteinuria y el deterioro renal de los pacientes hipertensos con DMNDI.¹⁰

Hace poco tiempo, el estudio UKPDS demostró que la disminución estricta de las cifras de presión

arterial es más importante que el fármaco usado para proteger los órganos blanco de la DMNDI, tanto en lo que respecta a las complicaciones de la aterosclerosis, como en lo derivado de la microangiopatía.¹¹ De hecho, el grado de protección orgánica en dicho estudio fue semejante con captopril o atenolol, siempre que se lograran reducciones similares de la presión arterial.¹²

El objetivo de este estudio fue determinar si la combinación de verapamil con trandolapril es útil en el control de la presión arterial en sujetos con DMNDI e hipertensión que no respondieron de manera satisfactoria al uso de un inhibidor de la ECA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio clínico autocontrolado incluyó 30 pacientes diabéticos no insulino dependientes e hipertensos con más de 12 meses de evolución de ambas enfermedades, mismos que no mejoraron su presión arterial a pesar de haber permanecido en tratamiento con algún inhibidor de la ECA por lo menos durante seis meses.

Se consideró que la hipertensión de un paciente estaba mal controlada cuando tenía cifras tensionales mayores a 140/90 arterial en, por lo menos, dos registros realizados por triplicado en distintos días por personal capacitado que desconocía el estudio.

Los 30 sujetos recibieron la combinación trandolapril-verapamil a dosis fija de 2 mg del primero y 180 mg del segundo en la misma cápsula una vez al día, durante tres meses.

Como el estudio se efectuó para evaluar el efecto sobre la presión arterial en pacientes hipertensos mal controlados con monoterapia, se pasó directamente a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Edad	60 ± 5 años
Sexo (M/F)	8/22
Historia HTA	4.2 ± 3.1 años
Historia DMNDI	10 ± 7.9 años

la fase de tratamiento con la combinación, sin periodo de lavado.

Todos los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses. En cada visita se determinó la presión arterial (con un esfigmomanómetro mercurial, por triplicado, después de reposar cinco minutos sentados, y con un intervalo de tres minutos entre cada toma; se hizo un promedio de las tres), la frecuencia cardíaca y la glucemia en ayuno; también se contó el número de cápsulas devueltas por el sujeto.

No se incluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: diabetes mellitus descompensada (glucemia > 250 mg/dL), insuficiencia cardíaca, hepática o renal, evidencia de valvulopatía, bloqueo o arritmia cardíaca, hipertensión secundaria, episodio coronario agudo o enfermedad vascular cerebral seis meses antes del inicio del estudio, historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

Asimismo, no se permitió el uso de los siguientes medicamentos durante el estudio: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO, así como algún otro fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con análisis de varianza; se consideró significativa una $p < 0.05$.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética Médica del hospital y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los participantes dieron su consentimiento por escrito antes de ser incluidos en el protocolo.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. En tanto, en el cuadro 2 se describen los inhibidores de la ECA que tomaban los pacientes antes del estudio.

Los 30 pacientes tuvieron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica ($168 \pm 5/97 \pm 3$ a $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$). Ningún paciente manifestó cambios significativos en la fre-

Cuadro 2. Inhibidores de la ECA previos y número de pacientes que los tomaban

Captopril	25 pacientes
Cilazapril	2 pacientes
Lisinopril	1 paciente
Enalapril	1 paciente
Trandolapril	1 paciente

cuencia cardíaca (74 ± 6 a 75 ± 5 X', $p > 0.05$). En la figura 1 se muestra el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses del estudio.

Tres pacientes padecieron hipotensión sintomática durante el primer mes, pero fueron controlados de manera adecuada con media cápsula de los mismos medicamentos. Otro paciente se quejó de mareo en el primer mes, mismo que se autolimitó; y otro sufrió de estreñimiento; ningún paciente refirió tds.

El número de cápsulas devueltas por el paciente en cada visita coincidió con los días de intervalo entre las consultas, sugiriendo un adecuado apego al tratamiento.

DISCUSIÓN

Con este estudio se pudo determinar que la combinación de un inhibidor de la ECA (trandolapril) y un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamil) es eficaz para controlar la presión arterial de los pacientes que no responden de manera adecuada a un inhibidor de la ECA como monoterapia.

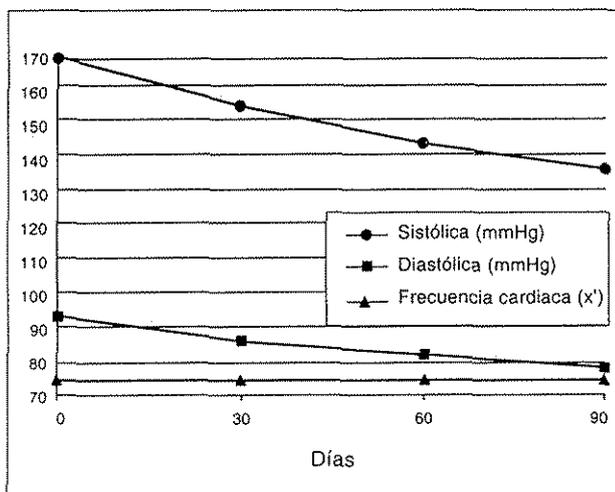


Figura 1. Comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Edad	60 ± 5 años
Sexo (M/F)	8/22
Historia HTA	4.2 ± 3.1 años
Historia DMNDI	10 ± 7.9 años

la fase de tratamiento con la combinación, sin periodo de lavado.

Todos los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses. En cada visita se determinó la presión arterial (con un esfigmomanómetro mercurial, por triplicado, después de reposar cinco minutos sentados, y con un intervalo de tres minutos entre cada toma; se hizo un promedio de las tres), la frecuencia cardíaca y la glucemia en ayuno; también se contó el número de cápsulas devueltas por el sujeto.

No se incluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: diabetes mellitus descompensada (glucemia > 250 mg/dL), insuficiencia cardíaca, hepática o renal, evidencia de valvulopatía, bloqueo o arritmia cardíaca, hipertensión secundaria, episodio coronario agudo o enfermedad vascular cerebral seis meses antes del inicio del estudio, historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

Asimismo, no se permitió el uso de los siguientes medicamentos durante el estudio: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO, así como algún otro fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con análisis de varianza; se consideró significativa una $p < 0.05$.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética Médica del hospital y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los participantes dieron su consentimiento por escrito antes de ser incluidos en el protocolo.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. En tanto, en el cuadro 2 se describen los inhibidores de la ECA que tomaban los pacientes antes del estudio.

Los 30 pacientes tuvieron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica ($168 \pm 5/97 \pm 3$ a $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$). Ningún paciente manifestó cambios significativos en la fre-

Cuadro 2. Inhibidores de la ECA previos y número de pacientes que los tomaban

Captopril	25 pacientes
Cilazapril	2 pacientes
Lisinopril	1 paciente
Enalapril	1 paciente
Trandolapril	1 paciente

cuencia cardíaca (74 ± 6 a 75 ± 5 X', $p > 0.05$). En la figura 1 se muestra el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses del estudio.

Tres pacientes padecieron hipotensión sintomática durante el primer mes, pero fueron controlados de manera adecuada con media cápsula de los mismos medicamentos. Otro paciente se quejó de mareo en el primer mes, mismo que se autolimitó; y otro sufrió de estreñimiento; ningún paciente refirió tds.

El número de cápsulas devueltas por el paciente en cada visita coincidió con los días de intervalo entre las consultas, sugiriendo un adecuado apego al tratamiento.

DISCUSIÓN

Con este estudio se pudo determinar que la combinación de un inhibidor de la ECA (trandolapril) y un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamil) es eficaz para controlar la presión arterial de los pacientes que no responden de manera adecuada a un inhibidor de la ECA como monoterapia.

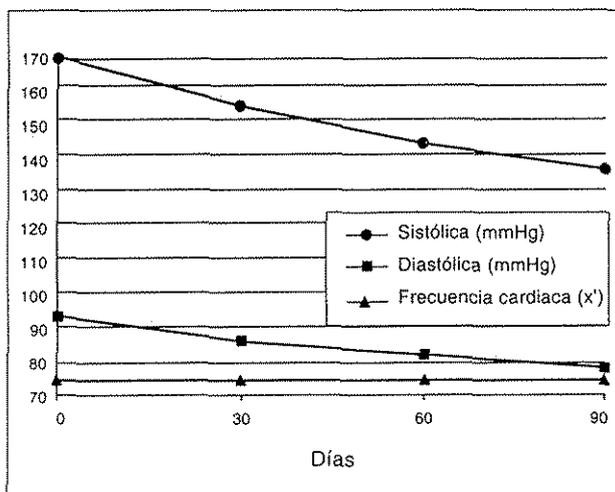


Figura 1. Comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Edad	60 ± 5 años
Sexo (M/F)	8/22
Historia HTA	4.2 ± 3.1 años
Historia DMNDI	10 ± 7.9 años

la fase de tratamiento con la combinación, sin periodo de lavado.

Todos los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses. En cada visita se determinó la presión arterial (con un esfigmomanómetro mercurial, por triplicado, después de reposar cinco minutos sentados, y con un intervalo de tres minutos entre cada toma; se hizo un promedio de las tres), la frecuencia cardíaca y la glucemia en ayuno; también se contó el número de cápsulas devueltas por el sujeto.

No se incluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: diabetes mellitus descompensada (glucemia > 250 mg/dL), insuficiencia cardíaca, hepática o renal, evidencia de valvulopatía, bloqueo o arritmia cardíaca, hipertensión secundaria, episodio coronario agudo o enfermedad vascular cerebral seis meses antes del inicio del estudio, historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

Asimismo, no se permitió el uso de los siguientes medicamentos durante el estudio: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO, así como algún otro fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con análisis de varianza; se consideró significativa una $p < 0.05$.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética Médica del hospital y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los participantes dieron su consentimiento por escrito antes de ser incluidos en el protocolo.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. En tanto, en el cuadro 2 se describen los inhibidores de la ECA que tomaban los pacientes antes del estudio.

Los 30 pacientes tuvieron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica ($168 \pm 5/97 \pm 3$ a $136 \pm 4/78 \pm 5$ mmHg, $p < 0.001$). Ningún paciente manifestó cambios significativos en la fre-

Cuadro 2. Inhibidores de la ECA previos y número de pacientes que los tomaban

Captopril	25 pacientes
Cilazapril	2 pacientes
Lisinopril	1 paciente
Enalapril	1 paciente
Trandolapril	1 paciente

cuencia cardíaca (74 ± 6 a 75 ± 5 X', $p > 0.05$). En la figura 1 se muestra el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses del estudio.

Tres pacientes padecieron hipotensión sintomática durante el primer mes, pero fueron controlados de manera adecuada con media cápsula de los mismos medicamentos. Otro paciente se quejó de mareo en el primer mes, mismo que se autolimitó; y otro sufrió de estreñimiento; ningún paciente refirió tds.

El número de cápsulas devueltas por el paciente en cada visita coincidió con los días de intervalo entre las consultas, sugiriendo un adecuado apego al tratamiento.

DISCUSIÓN

Con este estudio se pudo determinar que la combinación de un inhibidor de la ECA (trandolapril) y un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamil) es eficaz para controlar la presión arterial de los pacientes que no responden de manera adecuada a un inhibidor de la ECA como monoterapia.

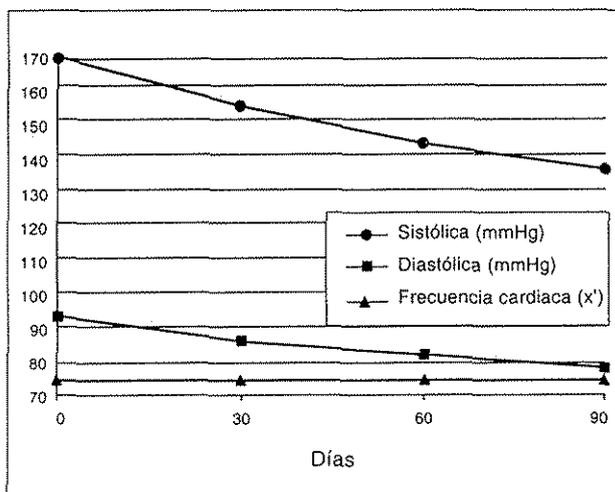


Figura 1. Comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante los tres meses.

El diseño del estudio, que involucró pacientes hipertensos con pobre control antihipertensivo a pesar de haber permanecido con manejo farmacológico previo, los cuales recibieron el tratamiento combinado sin periodo de lavado, permite utilizar las cifras obtenidas previamente como control de la respuesta a la terapéutica mixta.

Llamó la atención que la frecuencia cardiaca no se modificara durante el estudio, ya que el verapamil es cronotrópico negativo, por lo que este parámetro suele disminuir con su uso. Sin embargo, no se encontró explicación para este hecho.

Los efectos colaterales en los sujetos del estudio se produjeron, con seguridad, debido a la disminución importante de la presión arterial ocasionada por los medicamentos, ya que se manifestó hipotensión sintomática que se controló al disminuir la dosis del fármaco. Este hecho destaca la efectividad de la combinación analizada en el control de estos pacientes, pero no debe olvidarse a fin de evitarles complicaciones serias o molestias, por ejemplo el estreñimiento, efecto del verapamil, el cual en este estudio respondió al incremento de fibra en la dieta del paciente. No obstante, ninguna complicación ameritó suspender el tratamiento.

El paciente hipertenso con DMNDI es, sin duda, portador de más factores de riesgo para enfermedad cardiovascular que el hipertenso no diabético. La hipertensión y la enfermedad cardiovascular tienden a conjugarse en los enfermos diabéticos, pero cuando coexisten obesidad y nefropatía el riesgo de padecer aquéllas puede incrementarse hasta en 80%. Como ambos padecimientos inciden sobre el daño vascular, el riesgo cardiovascular de estos sujetos se incrementa cuatro veces. Por ello, el control adecuado de los dos padecimientos es indispensable para evitar las complicaciones.¹³

De hecho, las guías de la OMS para el manejo de la hipertensión arterial consideran al paciente hipertenso con DMNDI como un sujeto de alto riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, sin importar la gravedad de las cifras tensionales.¹⁴

En el estudio UKPDS se encontró que el control de la presión arterial es más importante que el de la glucemia para prevenir las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la DMNDI, en particular los episodios isquémicos cardíacos.¹¹ Es lógico que en estos pacientes se deben controlar de manera adecuada ambos factores, pues el descuido de alguno de ellos generará, con seguridad, complicaciones. Pero este

dato sirve para destacar la importancia del control de la presión arterial en el paciente con DMNDI, en quien debe realizarse cualquier esfuerzo para disminuir al máximo la presión arterial, pero evitando provocar efectos colaterales al tratamiento.

Sumado a lo anterior, el sexto reporte del Comité de los Institutos de Salud de Estados Unidos para el Manejo de la Hipertensión (JNC) recomienda que en sujetos con DMNDI el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo se realice con cifras tensionales consideradas como normotensión en no diabéticos (< 139/89 mmHg), y considera como meta del manejo llevarlos a valores < 130/80 mmHg (< 140/90 en no diabéticos), y si la proteinuria es mayor a 1 g, se sugieren cifras < 125/85 mmHg.¹⁵

Lo expresado en los párrafos anteriores destaca la importancia de contar con medicamentos que controlen la presión de manera adecuada en el paciente hipertenso con DMNDI sin que les provoquen efectos colaterales. Sin embargo, cuando ello no es posible con monoterapia, deben utilizarse las combinaciones de agentes, en especial cuando éstas se presentan en la misma cápsula y permiten que el paciente tenga el tratamiento suficiente para 24 horas con una sola administración, lo cual favorece el apego del paciente al tratamiento (como sucedió en este estudio, donde se cumplió de manera adecuada el tratamiento) y reditúa en una mayor protección orgánica.¹⁶

Existen otros preparados que combinan inhibidores de la ECA con diuréticos tiazídicos; también estos fármacos pueden combinarse con otros agentes. Sin embargo, la suma de los efectos del antagonista del calcio con el inhibidor de la ECA sobre la hemodinámica renal es complementaria; además, la combinación puede contrarrestar las alteraciones neuroendocrinas inducidas por cada uno de los agentes.¹⁷

Se ha reportado que la combinación de un inhibidor de la ECA (lisinopril) con verapamil es más eficaz que la de lisinopril e hidroclorotiazida, para retardar la progresión del deterioro renal en sujetos hipertensos diabéticos con insuficiencia renal.¹⁸ Por otra parte, la adición del antagonista del calcio ofrece, en teoría, la posibilidad de bloquear algunos de los efectos de la endotelina 1, sobre todo los que favorecen la proliferación mesangial.⁴ Sin embargo, estudios posteriores deben demostrar si esta combinación ofrece ventajas—en particular mayor nefroprotección—en pacientes hipertensos con DMNDI y función renal normal.

Aunado a lo anterior, el estudio FACET reportó que la combinación de fosinopril y amiodipina es me-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por que cada fármaco separado para prevenir episodios isquémicos cardiacos y cerebrales en pacientes hipertensos con DMNDI,¹⁹ todo ello sugiere que la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del calcio ofrece ventajas adicionales a estos pacientes.

En conclusión, la combinación trandolapril-verapamil a dosis fija en la misma cápsula es útil para controlar la presión arterial en sujetos hipertensos con DMNDI que no responden a la monoterapia con un inhibidor de la ECA, es bien tolerada y la presentación en una sola tableta favorece el apego al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, Maceda A, Lozano JJ. Aterosclerosis carotídea e ilíaca en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de la insulina. *Med Int Mex* 1997;13:259-62.
2. Vargas G, Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Mex* 1996;12:110-6.
3. Ruiz M, Elbert A. Anormalidades hemodinámicas y estructurales en la patogenia de la nefropatía diabética. En: Rull J, Zorrilla E. Diabetes mellitus, complicaciones crónicas. México: Interamericana-McGraw Hill 1993:225-35.
4. Rabelink TJ, Koomans HA. Endothelial function and the kidney. *Drugs* 1997;53:11-19.
5. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B, *et al.* Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998;11:1065-73.
6. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Nordén G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339-43.
7. Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med* 1997;102:392-8.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment Randomized Trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
9. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: Can we do better? *J Hum Hypertens* 1995;9:S15-S18.
10. De Marie BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;113:987-8.
11. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
13. Recomendaciones del grupo de estudios de la AMIM en hipertensión arterial. *Med Int Mex*. En prensa.
14. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
15. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
16. Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Vargas G, Narváez JL, Granados M. Apego al tratamiento. ¿Un aspecto olvidado en el manejo del paciente hipertenso? *Med Int Mex* 1999;15:260-3.
17. Preston RA. Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 1999;15:19S-32S.
18. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of hypertension in diabetic humans, importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992;41:912-9.
19. Tatti P, Pahor M, Byington R, *et al.* Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.

TALLERES DE ACTUALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA

Ciudad de México

Duración: 390 h

Temario general

Monterrey, Mérida, Oaxaca, Guadalajara, Tijuana

Duración: 10 h

Temario: Infecciones nosocomiales

Tuberculosis

VIH/SIDA

Infecciones respiratorias

Informes

Oficina Administrativa de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología. Vasco de Quiroga núm. 15, Col. Sección XVI, México, DF, 14000. Tel./fax: 5513-3899, 5513-7003 y 5573-1200 ext. 2303. E-mail: amim@df1.telnet.net.mx

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por que cada fármaco separado para prevenir episodios isquémicos cardiacos y cerebrales en pacientes hipertensos con DMNDI,¹⁹ todo ello sugiere que la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del calcio ofrece ventajas adicionales a estos pacientes.

En conclusión, la combinación trandolapril-verapamil a dosis fija en la misma cápsula es útil para controlar la presión arterial en sujetos hipertensos con DMNDI que no responden a la monoterapia con un inhibidor de la ECA, es bien tolerada y la presentación en una sola tableta favorece el apego al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, Maceda A, Lozano JJ. Aterosclerosis carotídea e ilíaca en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de la insulina. *Med Int Mex* 1997;13:259-62.
2. Vargas G, Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Mex* 1996;12:110-6.
3. Ruiz M, Elbert A. Anormalidades hemodinámicas y estructurales en la patogenia de la nefropatía diabética. En: Rull J, Zorrilla E. Diabetes mellitus, complicaciones crónicas. México: Interamericana-McGraw Hill 1993:225-35.
4. Rabelink TJ, Koomans HA. Endothelial function and the kidney. *Drugs* 1997;53:11-19.
5. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B, *et al.* Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998;11:1065-73.
6. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Nordén G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339-43.
7. Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med* 1997;102:392-8.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment Randomized Trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
9. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: Can we do better? *J Hum Hypertens* 1995;9:S15-S18.
10. De Marie BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;113:987-8.
11. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
13. Recomendaciones del grupo de estudios de la AMIM en hipertensión arterial. *Med Int Mex*. En prensa.
14. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
15. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
16. Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Vargas G, Narváez JL, Granados M. Apego al tratamiento. ¿Un aspecto olvidado en el manejo del paciente hipertenso? *Med Int Mex* 1999;15:260-3.
17. Preston RA. Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 1999;15:19S-32S.
18. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of hypertension in diabetic humans, importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992;41:912-9.
19. Tatti P, Pahor M, Byington R, *et al.* Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.

TALLERES DE ACTUALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA

Ciudad de México

Duración: 390 h

Temario general

Monterrey, Mérida, Oaxaca, Guadalajara, Tijuana

Duración: 10 h

Temario: Infecciones nosocomiales

Tuberculosis

VIH/SIDA

Infecciones respiratorias

Informes

Oficina Administrativa de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología. Vasco de Quiroga núm. 15, Col. Sección XVI, México, DF, 14000. Tel./fax: 5513-3899, 5513-7003 y 5573-1200 ext. 2303. E-mail: amim@df1.telnet.net.mx

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN