

**“EFICACIA
TERAPEUTICA DE
METOPROLOL GI EN
COMPARACION CON
SELOKEN ZOK EN
HIPERTENSION GRADO
I Y 2”**

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:



MEDICINA INTERNA

TESIS

PRESENTA:

DRA. ANA ROSA ESCOBEDO ORTIZ

ASESORES DE TESIS

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL “DR.
MIGUEL SILVA”
SERVICIOS DE SALUD DEL
ESTADO DE MICHOACAN**

MORELIA MICHOACAN, AGOSTO 2008



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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO

DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ

JEFE DEL DPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. RAUL LEAL CANTU

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA

PROFESOR TITULAR DE CURSO

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA

MEDICO CARDIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA
ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

UNIDAD DE INVESTIGACION
ASESORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a mis Padres, a quienes agradezco de todo corazón por su amor, cariño y comprensión.
En todo momento los llevo conmigo.

Agradezco a mis hermanos, por la compañía y el apoyo que me brindan. Se que cuento con ustedes siempre.

Agradezco a Dios por llenar mi vida de dicha y bendiciones.

Agradezco haber encontrado el amor y compartir mi existencia con él.

Agradezco a mis amigos por su confianza y lealtad.

Agradezco a mi país, porque espera lo mejor de mí.

Agradezco a mis maestros por su disposición y ayuda incondicional.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	8
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
HIPOTESIS	12
JUSTIFICACION	13
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	17
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32

EFICACIA DE METOPROLOL GI EN COMPARACION CON SELOKEN ZOK EN HIPERTENSION GRADO I Y 2

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

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

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

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

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

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

Los bloqueadores beta se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA durante las últimas 5 décadas y las guías de práctica clínica los han mantenido en esta relevante posición. Además de su validez antihipertensiva, este hecho se basa en ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (2). El uso de bloqueadores beta y diuréticos como fármacos de inicio en la terapéutica antihipertensiva, se basan en el largo tiempo de permanencia en el mercado, su seguridad y fundamentalmente su bajo precio.

Las medidas convencionales de presión arterial (PA) determinadas en la consulta médica se utilizan de forma habitual para el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y la valoración de la eficacia terapéutica (6,7). Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico, en la HTA se ha demostrado que la correlación entre el valor de la PA y el daño en órganos blanco, el riesgo cardiovascular y el pronóstico de estos pacientes es mayor para los valores obtenidos mediante medición ambulatoria de la PA (MAPA) que para las medidas clínicas (8).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) está considerada hoy día como la técnica más fiable para un exacto diagnóstico de la hipertensión arterial, así como para la valoración de la eficacia de los agentes antihipertensivos. Por tanto, su aplicación clínica constituye hoy día

una rutina exploratoria de uso común en la mayoría de los servicios de cardiología y en las clínicas de hipertensión (9,10).

Algunos organismos científicos internacionales han establecido en los últimos años protocolos de trabajo, tratando de estandarizar tanto los equipos de registro ambulatorio (grabadoras), como los analizadores informatizados y sus programas de análisis automático (11,12). Estos mismos organismos han propuesto normas básicas para su uso clínico, estableciendo las indicaciones y limitaciones de los mismos.

El interés clínico que la técnica ha suscitado en los últimos años desde que fuera desarrollada hace más de 40 años por los científicos británicos Bevan, Honour y Stott en la Universidad de Oxford (13) ha promovido el interés de la industria de la electromedicina, de tal forma que en el momento actual más de veinte equipos de registro ambulatorio están disponibles en el mercado.

De éstos, unos evalúan únicamente la presión arterial ambulatoria (sistólica, diastólica, media y desviación estándar); otros las combinan con el registro simultáneo del electrocardiograma y otros, en fin, implementan estos sistemas con nuevos algoritmos que permiten la valoración simultánea de otros parámetros cardiovasculares como la velocidad de la onda de tránsito (VOT) para el cálculo indirecto de las propiedades físicas de las grandes arterias.

La mayoría de estos equipos de registro ambulatorio de la presión arterial han sido validados y todos cumplen en mayor o menor medida los estándares mínimos requeridos. No existen normas internacionales establecidas aunque algunos organismos como la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) o la British Hypertension Society han propuesto unas normas acotando los requerimientos imprescindibles que deben cumplir estos equipos (11,12).

Para la mayoría de las validaciones de los equipos de registro se utiliza el esfigmomanómetro de mercurio Hawksley de cero aleatorio o la presión central aórtica en el curso de estudios hemodinámicos invasivos en pacientes con adecuado gasto cardíaco y sin lesiones valvulares (14-18).

Las indicaciones para un mejor rendimiento clínico del MAPA ya fueron recogidas en el JNC-VI y vuelven a ser las mismas que se presentan en el JNC-VII 6 y en las recomendaciones publicadas por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (19):

a) Sospecha de HTA de consultorio médico («HTA de bata blanca»).

b) Evaluación del efecto y/o resistencia de fármacos con efecto sobre la presión arterial (valoración del índice valle/pico).

c) Evaluación del comportamiento tensional nocturno (*dippers* frente a *non-dippers* y *peakers* frente a *non-peakers*).

d) Análisis de la HTA episódica (p. ej., feocromocitoma y otras).

e) Hipotensión asociada a la terapia.

f) Mareos o síncope de origen no conocido, probablemente vinculados a crisis hipotensivas o ante la sospecha de enfermedad del nódulo sinusal o síndromes de disfunción de marcapasos naturales (combinar en estos casos con ECG de Holter).

g) Evaluación del efecto de los antihipertensivos en los ensayos clínicos.

ANTECEDENTES

En el mercado mexicano existe tal variedad de productos farmacéuticos que prácticamente agobian al médico y al paciente, quienes son avasallados por la publicidad y las opciones de tratamiento. Cabe recordar que los medicamentos se producen gracias a la investigación científica, casi siempre bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, la cual se maneja como un negocio con fines lucrativos y no como una institución altruista. Cuando una compañía farmacéutica tiene una sustancia que promete ser un buen medicamento, solicita un documento legal que le otorga la exclusividad de comercialización de ese producto en un territorio dado y por un tiempo determinado (20 años). Con la protección de la propiedad intelectual se busca estimular la investigación. Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de comercialización. A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión. El resultado es una competencia que favorece la reducción de precios, con el consecuente beneficio para el consumidor, quien puede elegir entre diferentes marcas del mismo medicamento.

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

Para disminuir el precio de los medicamentos sin protección de patente, el gobierno mexicano, a través de la Secretaría de Salud, en 1998 desarrolló el Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Dentro de las ventajas de este programa destacan dos aspectos: una cobertura amplia en la población a precios accesibles y, para las instituciones, ahorros considerables en la compra de medicamentos genéricos intercambiables.

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

Un medicamento genérico intercambiable se llama así porque se comercializa por su denominación genérica y porque puede usarse en lugar del original al compartir con éste una biodisponibilidad equivalente (bioequivalencia), con lo cual se asume que los resultados de eficacia y seguridad serán los mismos. En un medicamento hay dos factores determinantes de la eficacia y seguridad: la sustancia activa (que debe ser pura) y la tecnología farmacéutica (conjunto de procedimientos para preparar el medicamento). La tecnología farmacéutica empleada debe ser siempre igual para que todas las unidades proporcionen resultados semejantes, sin importar el lote o la fecha de fabricación. Una mala tecnología reduce o elimina las cualidades de una buena sustancia activa.

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

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

La bioequivalencia compara las concentraciones de la sustancia activa en sangre y la velocidad con la que llega, al administrar el medicamento genérico y el original, cuyo resultado es un fundamento científicamente sólido.

Si un medicamento se comercializa por su denominación genérica y demuestra ser bioequivalente con el original correspondiente, la Secretaría de Salud le concede la clasificación de medicamento genérico intercambiable o GI.

Es necesario señalar que los medicamentos genéricos intercambiables son distintos a los genéricos de “tienda”, comercializados en las farmacias de centros comerciales, situación que ha causado gran confusión entre el público. Los genéricos de “tienda” son manufacturados por varios fabricantes y no siempre cuentan con la certificación del genérico intercambiable, debido a que no se han realizado pruebas de bioequivalencia. Más aún, en México y algunos países de Centro y Sudamérica existen medicamentos denominados “similares”, con características semejantes a los genéricos y que tampoco han demostrado ser intercambiables con los originales, de hecho, son comercializados en farmacias exclusivas para estos productos y carecen del logotipo de genérico intercambiable.

Si bien en la publicidad dirigida al consumidor se anuncia un ahorro hasta de 70 % con los medicamentos similares respecto a los originales, es obligado formularse la pregunta ¿por qué son tan baratos? La respuesta: sus fabricantes no han tenido que invertir en estudios de bioequivalencia. El medicamento genérico intercambiable sólo cuesta 30 a 40 % menos que el original debido a los costos de los estudios de bioequivalencia. De tal forma el lema “lo mismo, pero más barato” constituye una falacia pues definitivamente no es lo mismo si no se ha demostrado bioequivalencia con el original. Se debe aclarar que con la información disponible actualmente no es posible afirmar que los medicamentos similares sean de mala calidad, sólo no han demostrado ser de calidad equivalente al original o al genérico intercambiable.

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

Según lo anterior, es conveniente preguntarse ¿Hasta qué punto es válido optar por ciertos medicamentos por el sólo ahorro económico? ¿Qué se arriesga? Se arriesga demasiado. Por ejemplo, el daño en la salud del paciente al haber una falla terapéutica; el costo económico para el paciente o el sistema de salud al requerir atención médica de rescate; la decepción moral del paciente por no alcanzar el control o cura de la enfermedad en cuestión; la potencial pérdida del prestigio y confianza en el médico al no lograr una mejora en la salud del paciente, de tal forma, el costo es colosal.

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

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

Por ello, el tema requiere atención profunda y diferente en virtud de sus potenciales consecuencias en la salud y en el rubro económico, aspecto abordado en la reciente modificación del artículo 376 de la Ley General de Salud de nuestro país, donde se establece que para obtener o renovar un registro de un medicamento, se deberá demostrar cabalmente la bioequivalencia con el producto innovador, así como su seguridad y eficacia terapéutica, descrita en el artículo tercero transitorio del artículo citado. Una sugerencia es verificar que los medicamentos que serán fabricados como genéricos intercambiables a raíz de la expiración de su patente, demuestren equivalencia terapéutica y no sólo bioequivalencia (34).

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia terapéutica de la presentación GI de Metoprolol con Seloken ZOK en pacientes hipertensos grado I y 2.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el porcentaje de pacientes hipertensos que logran una PA sistólica menor de 140 mmHg medida en el consultorio con metoprolol GI y seloken ZOK

- Determinar el porcentaje de pacientes hipertensos que logran una PA diastólica menor de 90 mmHg medida en el consultorio con metoprolol GI y seloken ZOK.
- Conocer el porcentaje de pacientes hipertensos que logran una PA sistólica menor de 130 mmHg medida mediante MAPA con metoprolol GI y seloken ZOK
- Conocer el porcentaje de pacientes hipertensos que logran una PA diastólica menor de 80 mmHg medida mediante MAPA con metoprolol GI y seloken ZOK.
- Comparar los cambios en la media de TAS, TAD, TAM, FC y PP durante las 24 horas medidas mediante MAPA desde el valor basal a las 8 semanas con metoprolol GI y seloken ZOK
- Comparar las modificaciones en el promedio de TAS, TAD, TAM, FC y PP diurnas medidas mediante MAPA con metoprolol GI y seloken ZOK desde el valor basal a las 8 semanas.
- Comparar los cambios en el promedio de TAS, TAD, TAM, FC y PP nocturnas medidas mediante MAPA con metoprolol GI y seloken ZOK desde el valor basal a las 8 semanas.

HIPOTESIS

H1: La eficacia de seloken ZOK en el control de la presión arterial es mayor que con metoprolol GI.

H0: La eficacia de seloken ZOK en el control de la presión arterial no es mayor que con metoprolol GI.

JUSTIFICACIÓN

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

Los medicamentos genéricos intercambiables para que sean tales deben ser equivalentes a los medicamentos originales en términos de eficacia (capacidad de curar o controlar un padecimiento) y seguridad (mismos efectos adversos). Una forma indirecta para demostrar lo anterior es la realización de estudios clínicos de bioequivalencia en voluntarios sanos. La bioequivalencia compara las concentraciones de la sustancia activa en sangre y la velocidad con la que llega, al administrar el medicamento genérico y el original, cuyo resultado es un fundamento científicamente sólido, sin embargo una realidad es que las copias deben demostrar no sólo bioequivalencia sino eficacia terapéutica y seguridad (equivalencia terapéutica).

Los B bloqueadores son fármacos considerados de primera elección en el tratamiento del paciente con HAS no complicada, y existen en el mercado diferentes presentaciones de metoprolol GI; sin embargo no existen estudios que comparen la eficacia de una presentación GI, con la presentación comercial de seloken ZOK, en pacientes hipertensos mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se llevó a cabo en a la Unidad de Investigación “Mario Alvizouri Muñoz”, previa aprobación del protocolo por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, apegándose a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, el Código de Nuremberg, las Buenas Practicas Clínicas y la Ley General de Salud. Así mismo se solicitó a los pacientes el consentimiento informado para participar en el estudio.

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

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

Luego de esta etapa, se incluyeron los pacientes con una PA sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) entre 140-179/90-109 mm Hg, la cual fue medida durante todo el estudio con un esfigmomanómetro de mercurio siguiendo las pautas que expresan las guías de las mediciones de la PA de la Liga Mundial de Hipertensión. (36)

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

En forma aleatoria y doble ciego se asignaron 25 pacientes al grupo 1 que recibieron 100 mg de metoprolol GI y 23 al grupo 2 que recibieron 95 mg de Seloken Zok. Se indicó al enfermo que tomara el medicamento diario entre las 7 y 9 am.

A las 4 semanas, si la PA fue $\geq 140/90$ mm Hg en consultorio, se agregaron 25 mg de clortalidona (Higroton). Si al cabo de otras 2 semanas la PA se encontró $\geq 160/100$ mm Hg, se retiró al paciente del estudio.

Todos los pacientes tuvieron una consulta médica quincenal, con toma de la PA, evaluación de los síntomas y probables efectos adversos por la terapéutica.

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

MAPA, se realizó al final de la etapa de lavado y a las 8 semanas.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA): se utilizó un equipo Spacelab 90207/30 apropiadamente calibrado. Se programó el monitor para lecturas cada 20 minutos en el período de vigilia (07:00-22:00 h) y cada 30 minutos durante el reposo nocturno (22:00- 07:00 h). Cada individuo fue instruido sobre los siguientes aspectos:

- Realizar su actividad habitual el día del MAPA, evitando las actividades deportivas.
- Permanecer quieto cada vez que se produjera el inflado del manguito para una lectura.
- Anotar en un diario la hora, la posición y la actividad que realizó en el momento de cada toma (siesta, acostarse, despertar, número de despertares durante su período de sueño, etc.).

La eliminación de las lecturas erróneas se llevó a cabo (PAS > 260 o < 70 mmHg y PAD > 150 o < 40 mmHg; presión del pulso > 150 o < 20 mmHg y frecuencia cardíaca > 200 o < 20 lat/min).

Mediante visualización del listado completo de lecturas, se excluyó del análisis de forma manual a las que supusieron un aumento o disminución inconsistente de la PAS o PAD (más de un 30% respecto a la lectura previa y/o posterior). Se consideraron técnicamente válidos los registros con un mínimo de 50 lecturas en total (cerca del 80% del total teórico en 24 h) y al menos una lectura por hora durante el período de vigilia

POBLACION

El estudio se realizó en 60 pacientes hipertensos en estadio 1 y 2 según los criterios de "The Seventh Report of the Joint National Committee

on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (JNC 7), entre 40 y 60 años de edad, que acudieron a la consulta de la clínica de hipertensión del hospital general “Dr. Miguel Silva” SSA, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

DISEÑO DEL ESTUDIO

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

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres entre 40 y 60 años de edad.
- Hipertensión grado I y 2

Criterios de no inclusión:

- Sospecha clínica o de laboratorio, de HTA secundaria.
- HTA refractaria.
- Enfermedad coronaria.
- Miocardiopatía.
- Enfermedad valvular.
- Arritmias cardíacas.
- Bloqueo AV.
- EPOC o Asma.
- Insuficiencia orgánica.
- Intolerancia conocida a alguna de las drogas en estudio.
- Abuso de drogas ilegales.
- Mujeres en edad fértil.
- Mujeres en período de lactancia.
- Pacientes que recibían medicación antihipertensiva que, por algún motivo, no podían suspenderla para entrar en el período de lavado de medicación.

Criterios de eliminación:

- Por petición del paciente.
- Por no apegarse al tratamiento.
- Por control inadecuado de la presión arterial (TA > 160/100 mmHg a la semana 6 de tratamiento).

- Por surgimiento de alguna enfermedad concomitante durante el estudio.
- Por alergia al medicamento utilizado.
- Por cambio de residencia.
- Por embarazo durante el estudio.

Definición de eficacia:

Se consideró como una respuesta eficaz o buena, cuando se logró obtener una PA en el consultorio $< 140/90$ mmHg y una PA promedio de 24 horas mediante MAPA $< 130/80$ mmHg.

Se consideró como una respuesta regular, cuando se logró obtener una PA en el consultorio $< 140 /90$ en alguna de las 2 presiones y una PA promedio de 24 horas mediante MAPA $< 130/80$, en alguna de las 2 presiones.

Se consideró como una respuesta inadecuada o mala, cuando la PA en el consultorio fue $> 140/90$ mmHg y una PA promedio de 24 horas mediante MAPA $> 130/80$ mmHg.

Análisis estadístico

Las variables continuas se analizaron como el promedio \pm DS (desviación estándar), las variables categóricas como porcentajes de cada grupo estudiado. Todas las características clínicas, análisis de laboratorio y MAPA se evaluaron antes del tratamiento y al final del mismo en cada grupo, comparándolas entre sí dentro del mismo grupo y entre los grupos con prueba t de Student para grupos pareados y para grupos independientes, considerando como significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Población de estudio

Se realizaron entrevistas de reclutamiento a 178 pacientes que acudieron a la clínica de hipertensión del Hospital Civil Dr. Miguel Silva, del 12 de abril al 12 de mayo del 2008; de los cuales 130 no cumplieron con los criterios de inclusión. Un total de 48 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos (Grupo 1 = Metoprolol GI, y Grupo 2 = Seloken Zok).

Durante el estudio, 1 paciente del grupo 1 fue eliminado por crisis hipertensiva en la segunda semana y 1 paciente del grupo 2 por presión arterial mayor de 160/100 mmHg en la sexta semana. Otro paciente del grupo 1 retiró su consentimiento informado en la 8ª semana, por lo que también fue eliminado. El número total fue de 45 pacientes al final del estudio ; 23 en el Grupo 1 y 22 en el Grupo 2.

Las características basales de los 48 pacientes se muestran en la tabla 1, en la que se muestra que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La adherencia a las visitas de consultorio fue de un 95%. La mayor parte de los pacientes tuvieron hipertensión grado 1, con un tiempo de evolución promedio de 7.2 años, y con una diferencia de 2.6 años entre ambos grupos, sin haber significancia estadística. El 77% recibían medicamento antihipertensivo y los más utilizados fueron los IECAS (35.41%).

Mediciones Clínicas

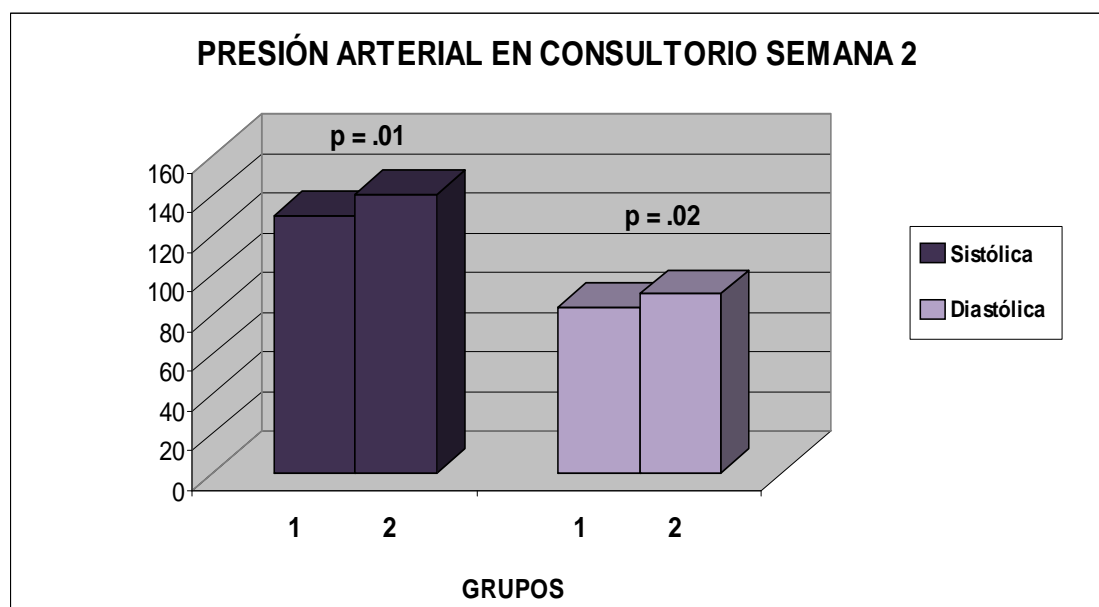
Las mediciones de la presión arterial en consultorio se realizaron al ingreso, segunda, cuarta, sexta y octava semanas. En la segunda semana se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PA sistólica y diastólica entre ambos grupos; PA sistólica (129.61 ± 11.05 vs 140.19 ± 16.25) ($p < 0.01$), PA diastólica (83.69 ± 8.63 vs 90.07 ± 9.44) ($p < 0.02$), Grupo 1 y 2 , respectivamente (Figura 1); sin mostrar diferencia en la presión del pulso y la FC.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	GRUPO I (Metoprolol GI) n =25	GRUPO 2 (Seloken Zok) n =23	P
EDAD (a)	52.72 ± 5.13	52.52 ± 6.32	.90
SEXO MASCULINO	5	10	.08
FEMENINO	20	13	.08
DIABETES			
SI	6	5	.85
NO	19	18	.85
TABAQUISMO			
SI	6	7	.61
NO	19	16	.61

DISLIPIDEMIA			
SI	12	8	.35
NO	13	15	.35
EVOLUCION DE HAS (a)			
	8.56 ± 7.36	5.95 ± 5.99	.18
TX PREVIO DE HAS			
SI	20	17	.61
NO	5	6	.61
ANTIHIPERTENSIVO			
SIN TX	5	6	.72
BB	2	3	.72
CA	0	1	.72
IECA	9	8	.72
ARA II	2	2	.72
COMBINACION	7	3	.72
IMC (Kg/m ²)	29.59 ± 4.72	28.95 ± 4.77	.64
PAS (mmHg)	146.87 ± 14.71	146.49 ± 10.65	.91
PAD (mmHg)	94.28 ± 7.86	94.50 ± 7.17	.91
PP	52.59 ± 10.78	51.63 ± 10.31	.75
FC (lpm)	71.51 ± 10.71	70.72 ± 10.28	.79

HAS- Hipertensión arterial sistémica; IMC- Índice de masa corporal; PAS- Presión arterial sistólica; PAD- Presión arterial diastólica; FC- Frecuencia cardiaca. TX-Tratamiento. BB- Betabloqueador. CA-Calcioantagonista. IECA- Inhibidor de la enzima convertidora de la



angiotensina. ARA II-Antagonista del receptor de angiotensina II. n-Número. a-Años.

Figura 1. Comparación de presiones sistólicas y diastólicas entre ambos grupos en la segunda semana.

Tabla 2. Diferencias numéricas de PA en consultorio durante el período de estudio de los 2 grupos

	GRUPO (Metoprolol GI) n =23	GRUPO (Seloken Zok) n =22	P
PAS B	146.87± 14.71	146.49 ± 10.65	.91
PAD B	94.28± 7.86	94.50 ± 7.17	.91
PP B	52.59 ± 10.78	51.63 ± 10.31	.75
FC B	71.51 ± 10.71	70.72 ± 10.28	.79
PAS 2S	129.61± 11.05	140.19 ± 16.25	.01
PAD 2S	83.69 ± 8.63	90.07 ± 9.44	.02
PP 2S	45.91± 8.53	50.12 ± 12.04	.17
FC 2S	66.46 ± 13.02	65.02 ± 8.49	.66
PAS 4S	133.94 ± 15.02	140.37 ± 16.27	.16
PAD 4S	88.91 ± 9.81	92.31 ± 9.10	.22
PP 4S	45.27 ± 9.11	48.05 ± 12.89	.39
FC 4 S	63.35 ± 10.53	67.86 ± 9.47	.13
PAS 6S	132.8 ± 13.48	134.11 ± 10.74	.71
PAD 6S	88.13 ± 8.27	86.10 ± 11.98	.49
PP 6S	44.67 ± 8.40	46.60 ± 10.67	.49
FC 6S	64.41 ± 10.65	65.16 ± 9.22	.79
PAS F	135.28 ± 16.69	135.77 ± 13.17	.91
PAD F	88.64 ± 8.08	90.37 ± 9.72	.52
PP F	46.55 ± 12.18	45.36 ± 8.56	.70
FC F	64.86 ± 9.94	64.22 ± 8.25	.81

PAS-Presión Arterial Sistólica. B-Basal. PAD-Presión Arterial Diastólica. PP-Presión de pulso. FC- Frecuencia cardiaca. S-semana. F-Final.

En las otras semanas, no se encontró significancia estadística en ninguna de las variables mencionadas anteriormente, como se muestra de la figura 2 a la 5.

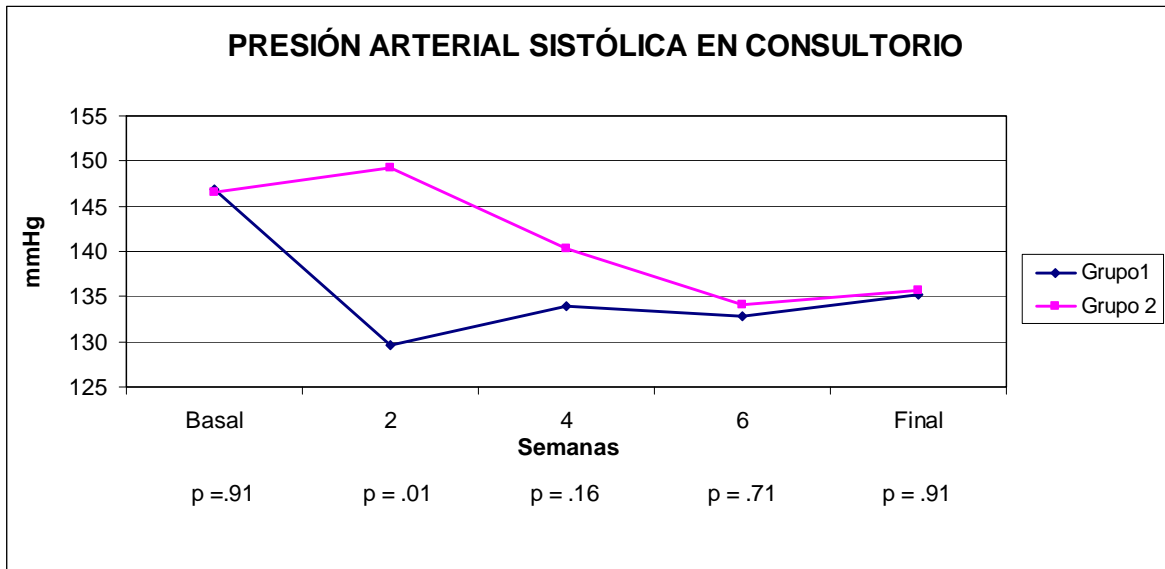


Figura 2. Comparación de la presión sistólica en consultorio entre ambos grupos durante las 8 semanas de estudio.

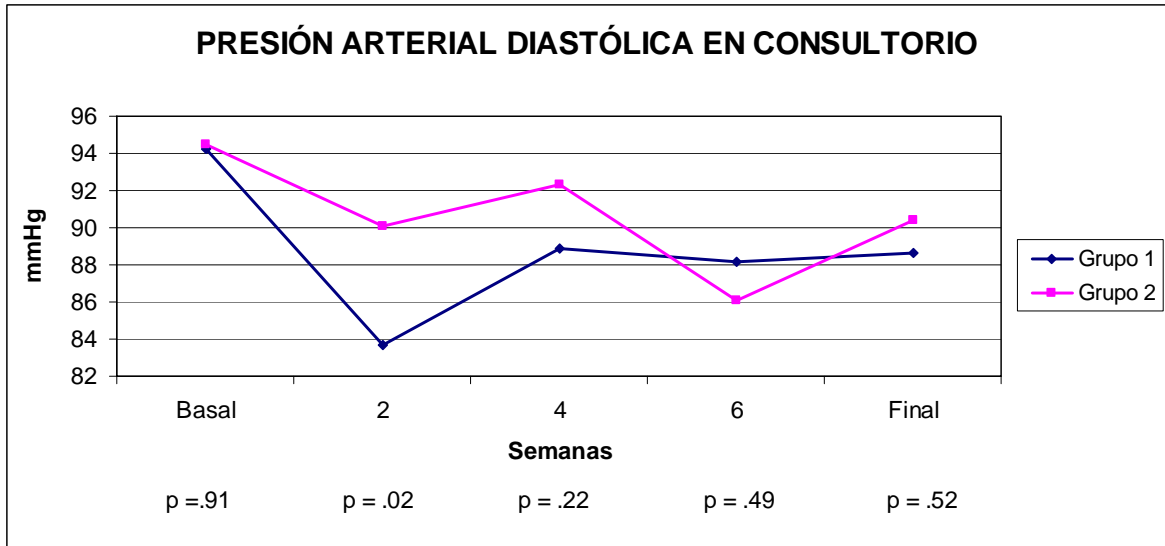


Figura 3. Comparación de la presión diastólica en consultorio en ambos grupos durante las 8 semanas de estudio.

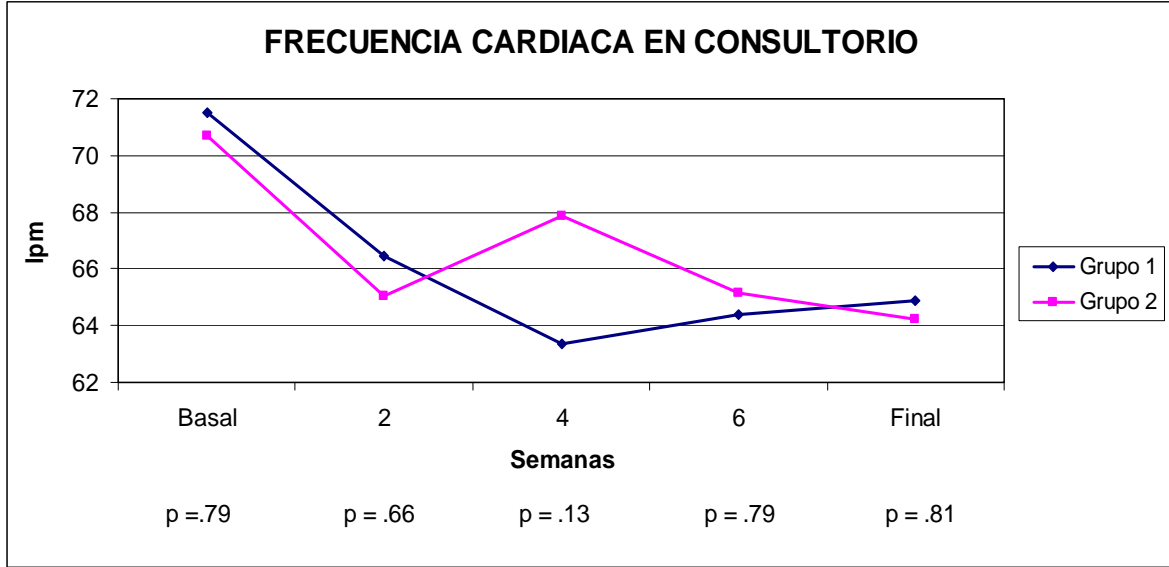


Figura 4. Comparación de la frecuencia cardiaca entre ambos grupo en consultorio durante las semanas de estudio.

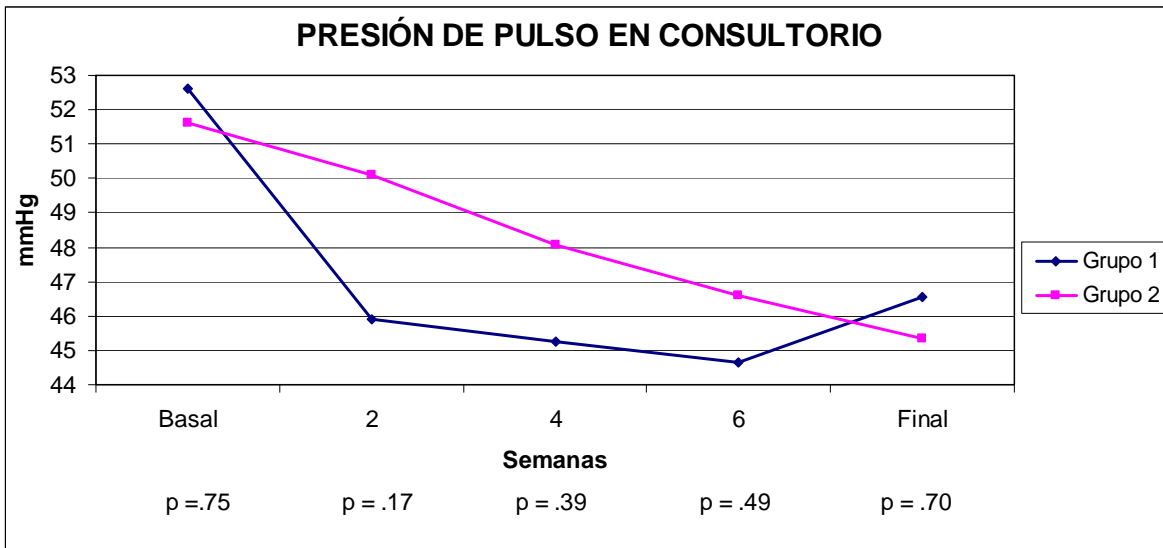


Figura 5. Comparación de la presión de pulso medida en consultorio entre ambos grupos durante las 8 semanas de estudio.

MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial)

Se realizaron dos mediciones mediante MAPA, una basal y una final a las 8 semanas. Los valores obtenidos mediante MAPA en ambos grupos, basales y finales se muestran en la Tablas 2 y 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3. Valores Basales con MAPA

	GRUPO I (Metoprolol GI) n =25	GRUPO 2 (Seloken Zok) n =23	P
PAS (24h)	134.5 ± 9.3	137.2 ± 8.5	. 29
PAD (24h)	83.2 ± 5.64	85.5± 6.6	. 19
PAM (24h)	101.2 ± 6.0	103.1 ± 5.9	. 28
FC (24h)	77.8 ± 7.3	75.7 ± 7.5	. 34
PP (24h)	51.5 ± 8.7	51.7 ± 9.1	. 92
PASd	137.9 ± 9.9	141.0 ±8.7	. 27
PADd	86.3 ± 6.2	88.0 ± 6.4	. 33
PAMd	104.6 ± 6.8	106.2 ± 5.9	. 39
FCd	78.4 ± 10.2	79.3 ± 9.4	. 77
PPd	60.1 ± 15.0	58.0 ± 13.3	. 62
PASn	127.6 ± 10.8	130.9 ± 10.9	. 29
PADn	77.1 ± 6.1	80.4 ± 8.9	. 14
PAMn	94.9 ± 6.6	97.6 ± 8.8	. 24
FCn	68.2 ± 10.1	64.7 ±10.5	. 24
PPn	53.0 ± 12.9	52.8 ± 9.9	. 93

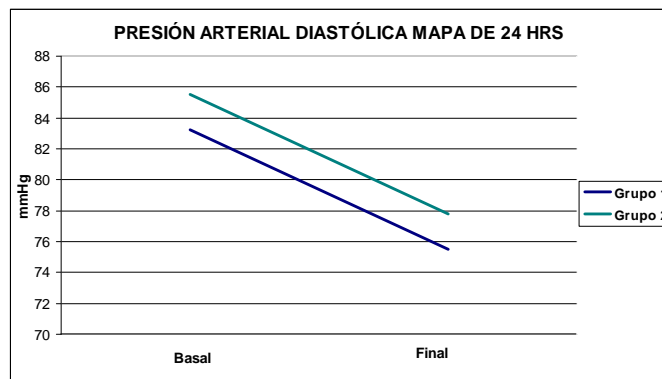
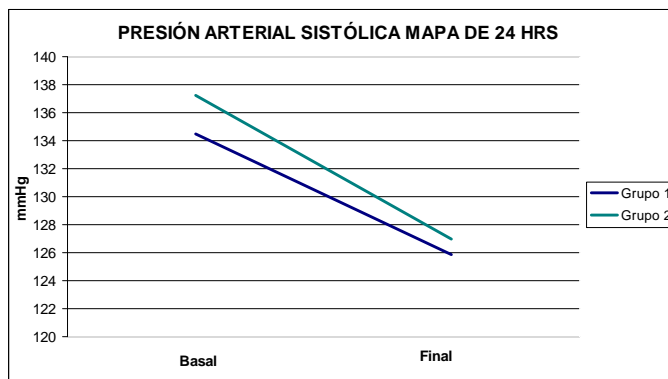
PAS-Presión Arterial Sistólica . PAD-Presión Arterial Diastólica Media. PAM-Presión Arterial Media. FC-Frecuencia Cardíaca . PP-Presión de Pulso. d=diurna, n=nocturna.

Tabla 4. Valores Finales de MAPA

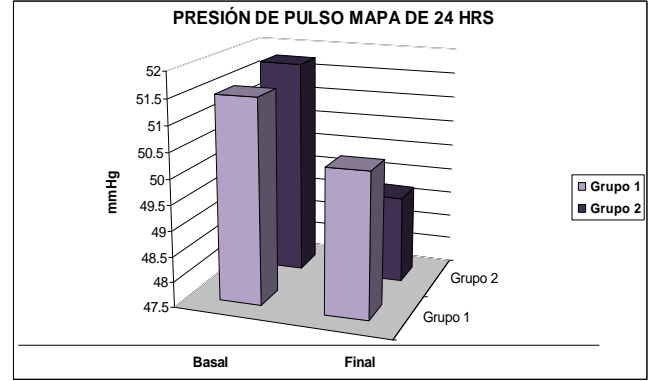
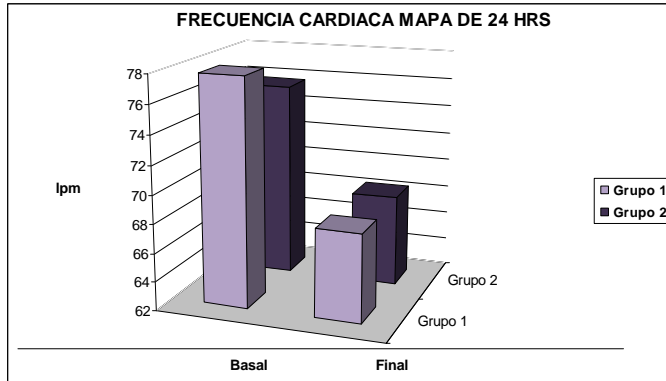
	GRUPO (Metoprolol GI) n =23	GRUPO (Seloken Zok) n =22	P
PAS (24h)	125 ± 10.1	127 ± 9.3	.70
PAD (24h)	75.5± 7.9	77.7 ± 8.0	.35
PAM (24h)	93.6 ± 7.8	95.2 ± 7.3	.48
FC (24 h)	68.1 ± 7.7	68.3 ± 8.2	.93
PP (24h)	50.3 ± 7.9	49.2 ± 7.5	.63
PASd	127.1 ± 10.4	129.4 ± 9.4	.45
PADd	77.0 ± 8.8	80.3 ± 8.0	.20
PAMd	96.2 ± 8.3	97.8 ± 7.2	.51
FCd	68.3± 9.9	70.5 ± 10.0	.46
PPd	51.6 ± 10.0	49.0 ± 9.0	.37
PASn	122.6 ± 12.0	121.5 ± 10.8	.76
PADn	70.9 ± 9.7	72.8 ± 8.7	.49
PAMn	89.3 ± 9.9	89.8 ± 8.7	.85
FCn	66.2 ± 8.8	62.6 ± 9.8	.20
PPn	51.7 ± 8.9	48.9 ± 6.5	.24

PAS-Presión Arterial Sistólica . PAD-Presión Arterial Diastólica Media. PAM-Presión Arterial Media. FC-Frecuencia Cardiaca . PP-Presión de Pulso. d=diurna, n=nocturna

En la evaluación de la PAS, PAD, PP, y FC de 24 horas, basal y final mediante MAPA, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, como se muestra en figuras 6,7,8 y 9.

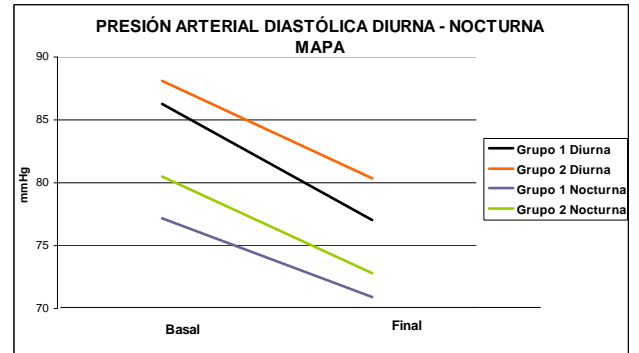
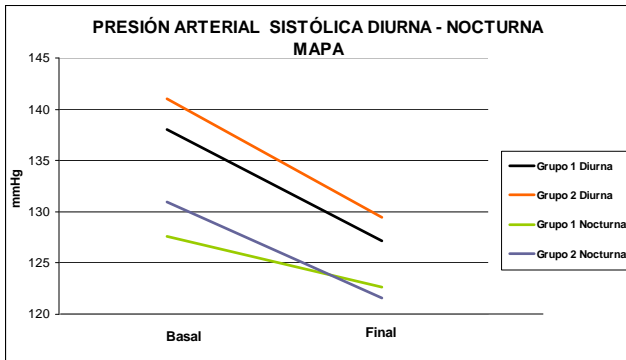


Gráfica 6 y 7. Presión Arterial Sistólica y Diastólica Basal y Final obtenida por MAPA de ambos grupos.

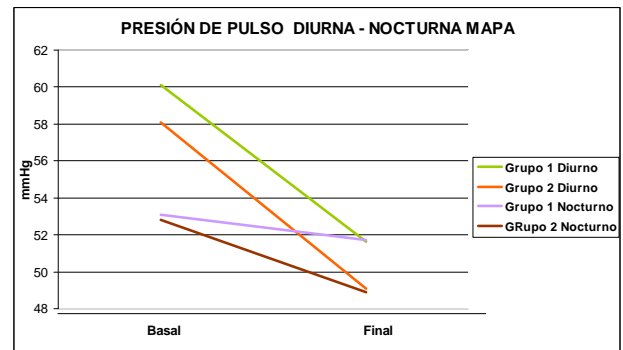
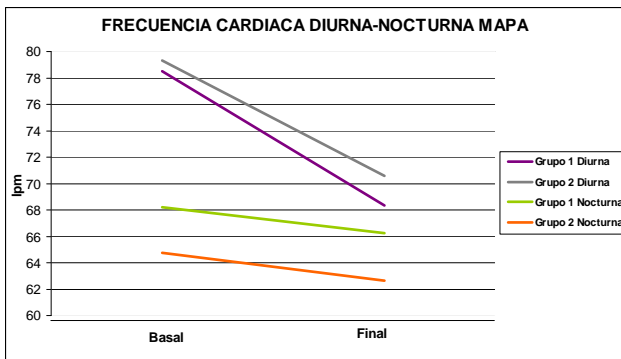


Gráfica 8 y 9. Frecuencia Cardíaca y Presión de Pulso Basal y Final obtenidas por MAPA de ambos grupos.

En la evaluación de la PAS, PAD, PP, y FC , diurna y nocturna basal y final mediante MAPA, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, como se muestra en figuras 10,11, 12 y 13.



Gráfica 10 y 11. Presión Arterial Sistólica y Diastólica, Diurna y Nocturna de ambos grupos, obtenida por MAPA.



Gráfica 12 y 13. Presión Arterial Media y Presión de Pulso Diurna y Nocturna ambos grupos obtenida por MAPA

Los valores de laboratorio basales y finales de ambos grupos se muestran en las tablas 5 y 6. Aunque se observó aumento en la glucosa y en el ácido úrico en ambos grupos al final del estudio, lo que apoya lo publicado acerca de los efectos secundarios de los beta bloqueadores, ninguno de los valores fue estadísticamente significativo. Cabe señalar que el laboratorio utilizado para el procesamiento de las muestras fue el local.

Tabla 5. Resultados de Laboratorio Basales de los 2 grupos

	GRUPO (Metoprolol GI) n =23	GRUPO (Seloken Zok) n =22	P
Hemoglobina	14.2± 1.3	14.7 ±1.2	. 24
Glucosa	117.3± 71.6	118.5 ± 48.6	. 94
Creatinina	.78 ± .14	.85 ± .17	. 13
Urea	27.0 ± 7.3	26.5 ± 5.8	. 79
Ac. Úrico	4.2 ± 1.0	5.3 ± 1.9	. 0.2
Colesterol	196.7 ± 29.7	183.7 ± 34.4	. 17
Triglicéridos	222.6 ± 163.7	207.5 ± 126.0	. 72
HDL	36.3 ± 6.1	33.9 ± 5.8	. 34
LDL	105.1± 27.8	84.9 ± 36.1	. 15
VLDL	55.4 ± 42.4	44.4 ± 26.7	. 47
Sodio	143.8 ± 3.1	142.7 ± 2.3	. 24
Potasio	4.0 ± .46	4.0 ± .42	. 82
Cloro	103.4 ± 23.5	108.4 ± 2.0	. 38
Calcio	8.5 ± .66	8.8 ± .3	. 52

HDL-Lipoproteínas de alta densidad. LDL-Lipoproteínas de baja densidad. VLDL-Lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla 6. Resultados de laboratorio al final del estudio de los 2 grupos

	GRUPO (Metoprolol GI) n =23	GRUPO (Seloken Zok) n =22	P
Hemoglobina	14.6± 1.0	15.0 ±1.2	.34
Glucosa	127± 70.0	126.3 ± 40.9	.97
Creatinina	.73 ± .14	.77 ± .16	.46
Urea	31.3 ± 13.7	34.7 ± 16.3	.45
Ac. Urico	4.8 ± 1.6	5.8 ± 2.3	.17
Colesterol	172.0 ± 41.7	166.9 ± 44.1	.69
Triglicéridos	218.6 ± 166.6	223.8 ± 124.4	.90
HDL	38.3 ± 6.3	35.5 ± 9.3	.24
LDL	91.0± 34.1	85.3 ± 35.8	.60
VLDL	43.4 ± 34.0	43.6 ± 25.0	.98
Sodio	141.7 ± 2.9	140.7 ± 5.9	.48
Potasio	4.1 ± .53	4.06 ± .45	.63
Cloro	106.3± 3.0	105.5 ± 3.7	.51
Calcio	9.2 ± .66	9.1 ± .53	.39

HDL-Lipoproteínas de alta densidad. LDL-Lipoproteínas de baja densidad. VLDL-Lipoproteínas de muy baja densidad.

En la cuarta semana se agregaron 50 mgs de clortalidona a 8 pacientes del grupo 1 y a 10 del grupo 2, que continuaban con cifras de PA en consultorio $\geq 140/90$ mmHg, como se muestra en la figura 16.

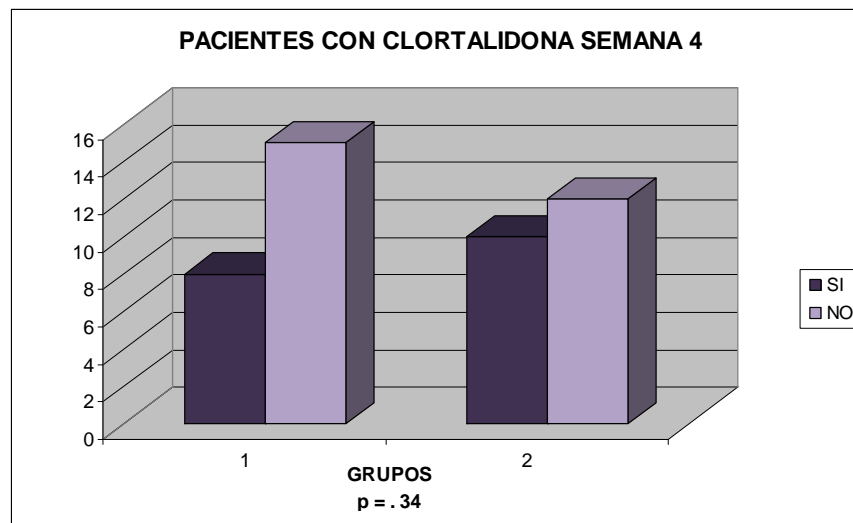


Figura 14. Porcentaje de pacientes a los que se les adicionó clortalidona en la cuarta semana.

En la evaluación de la respuesta de la PA en el consultorio del grupo 1, hubo una respuesta eficaz o buena en 17 pacientes (74%), regular en 4 pacientes (17%) e inadecuada o mala en 2 pacientes (9%); mientras que en el grupo 2, hubo una respuesta eficaz o buena en 11 pacientes (50%), regular en 9 pacientes (41%) e inadecuada o mala en 2 pacientes (9%), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en la figura 15.

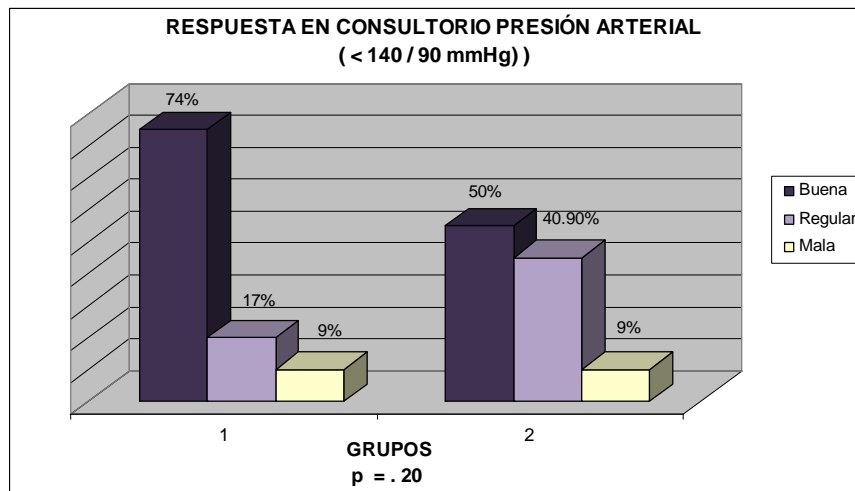


Figura 15. Porcentaje de pacientes que obtuvieron respuesta buena, regular o mala en consultorio.

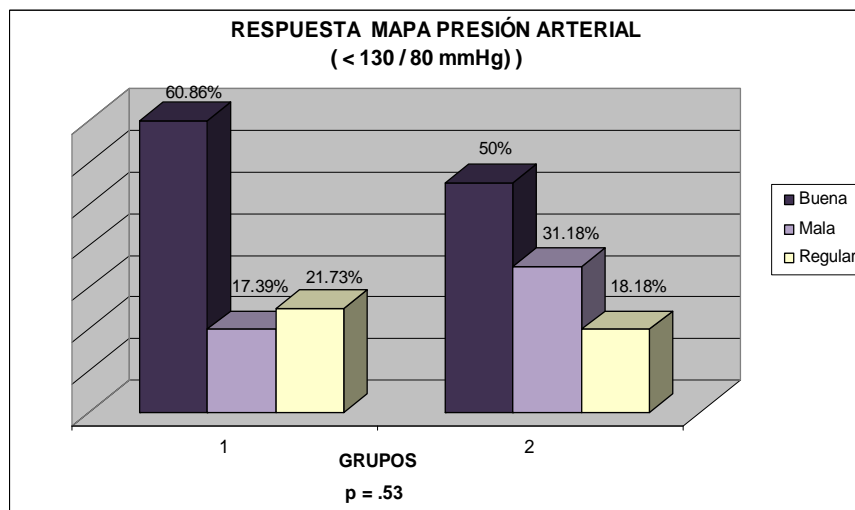


FIG 16. Porcentaje de pacientes que obtuvieron respuesta buena, regular o mala mediante MAPA.

En la evaluación de la respuesta de la PA mediante MAPA del grupo 1, hubo una respuesta eficaz o buena en 14 pacientes (61%), regular en 4 pacientes (17%), e inadecuada o mala en 5 pacientes (22%); mientras que en el grupo 2, hubo una respuesta eficaz o buena en 11 pacientes (50%), regular en 7 pacientes (31%) e inadecuada o mala en 4 pacientes (18%),

sin mostrar diferencias estadísticamente significativas como se observa en la figura 16.

DISCUSIÓN

El presente estudio, fue diseñado para comparar el efecto antihipertensivo de 2 presentaciones de metoprolol. El succinato de metoprolol de 95 mg de liberación prolongada (Seloken ZOK) y el tartrato de metoprolol 100 mg de presentación genérica (Metoprolol GI).

Los resultados no muestran diferencias significativas entre el uso de seloken ZOK y metoprolol GI, ni en la valoración del control de la PA, frecuencia cardiaca y presión de pulso medida en el consultorio ni mediante MAPA. Nuestro estudio es el primero en comparar en forma clínica y mediante MAPA, la eficacia antihipertensiva de una formulación de metoprolol de liberación prolongada (Seloken ZOK), con una formulación de metoprolol GI.

Los bloqueadores beta se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA durante las últimas 5 décadas y las guías de práctica clínica los han mantenido en esta relevante posición. Además de su validez antihipertensiva, este hecho se basa en ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (40). El uso de bloqueadores beta y diuréticos como fármacos de inicio en la terapéutica antihipertensiva, se basan en el largo tiempo de permanencia en el mercado, su seguridad y fundamentalmente su bajo precio.

Recientemente, se han publicado 2 estudios de gran magnitud (41,42) y un metaanálisis (43), donde se menciona que los B bloqueadores, son de reducida validez para proteger contra el ictus, aunque son igual de efectivos en la protección de eventos coronarios y mortalidad. Los pacientes incluidos en el presente estudio, tenían un promedio de edad de 52.72 ± 5.13 años, por lo que el riesgo de EVC es menor a los pacientes incluidos en dichos estudios y por lo tanto, consideramos que dado su bajo costo, el metoprolol puede ser un fármaco útil para el control de la PA en pacientes menores de 65 años.

Metoprolol es un agente antihipertensivo ampliamente utilizado que produce sus efectos por antagonizar los receptores adrenérgicos β_1 (44), y es metabolizado por CYP2D6, reportándose una gran variabilidad entre los

sujetos en los parámetros farmacocinéticos (42). El efecto antihipertensivo de seloken ZOK se ha probado en varios estudios (43,44,46,47); sin embargo los estudios previos que existen con las formulaciones de metoprolol GI, son estudios de bioequivalencia (48) y no existen estudios previos con metoprolol GI donde se pruebe su eficacia antihipertensiva y mucho menos estudios en pacientes con hipertensión arterial evaluados mediante MAPA.

Las mediciones de PA en el consultorio, proveen limitada información sobre el control de la PA a través de las 24 horas del día, en contraste el MAPA aporta una información real sobre los niveles de presión arterial y sobre la eficacia del tratamiento antihipertensivo a través del día y la noche; además de que ha mostrado ser un mejor predictor de morbimortalidad cardiovascular (49). La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) está considerada hoy día como la técnica más fiable para un exacto diagnóstico de la hipertensión arterial, así como para la valoración de la eficacia de los agentes antihipertensivos (50,51).

En el presente estudio, evaluamos los resultados, tanto desde el punto de vista clínico, como mediante MAPA. Al realizar las comparaciones de la PA medida en consultorio en los dos grupos, la respuesta antihipertensiva fue igual, con una reducción promedio de -11.59 vs -10.72 mmHg en la presión sistólica, y de -5.64 vs -4.13 mmHg en la presión diastólica, para el grupo 1 y 2 respectivamente. Al comparar la eficacia, esto es, el número de pacientes que logró el control adecuado de la PA (< 140/90 mmHg), tampoco hubo diferencias entre los 2 grupos (17 vs 11 pacientes), aunque existe una tendencia a una mejor respuesta con el metoprolol GI.

Dada la variabilidad de la PA, realizamos la comparación de los grupos mediante MAPA, y la respuesta antihipertensiva también fue igual, con una reducción de -9.5 vs -10.20 mmHg en la presión sistólica de 24 horas, y de -7.7 vs -7.8 mmHg en la presión diastólica de 24 horas, para el grupo 1 y 2 respectivamente. Al comparar la eficacia, esto es el número de pacientes que logró una PA promedio de 24 horas menor de 130/80 mmHg, tampoco hubo diferencias entre los dos grupos (14 pacientes en el grupo de Metoprolol GI y 11 pacientes en el grupo de Seloken Zok), sin haber diferencia estadística entre los 2 grupos aunque también existe una tendencia a una mejor respuesta con el Metoprolol GI.

Dado que la forma de liberación del seloken ZOK difiere de la del metoprolol GI, consideramos importante conocer el control de la TA nocturna, observando una reducción de - 5 vs - 9.4 mmHg en la presión

sistólica nocturna, y de - 6.2 vs -7.6 mmHg en la presión diastólica nocturna, datos que muestran una tendencia a una mayor cobertura nocturna con el uso de seloken ZOK, aunque tampoco muestra una diferencia estadísticamente significativa.

Frecuentemente, el médico se enfrenta al preocupante dilema de prescribir al paciente un medicamento genérico, cuya calidad no puede garantizar dada la forma cómo se comercializan dichos fármacos. ¿Realmente

el genérico recetado tendrá la calidad necesaria para asegurar el éxito terapéutico? Un medicamento genérico intercambiable se llama así porque se comercializa por su denominación genérica y porque puede usarse en lugar del original al compartir con éste una biodisponibilidad equivalente (bioequivalencia), con lo cual se asume que los resultados de eficacia y seguridad clínica serán los mismos. Una verdad *sine quanon* es que las copias deben demostrar no sólo bioequivalencia sino eficacia terapéutica y seguridad (equivalencia terapéutica), en forma comparada con medicamentos estudiados y evidenciados en artículos científicos de revistas indexadas. Una sugerencia es verificar que los medicamentos que serán fabricados como genéricos intercambiables a raíz de la expiración de su patente, demuestren equivalencia terapéutica y no sólo bioequivalencia (34).

El manejo terapéutico de la hipertensión arterial en la práctica diaria requiere tomar en cuenta diversos factores, como la respuesta terapéutica, la adherencia del paciente al fármaco, la eficacia farmacológica, los efectos colaterales y por ser un tratamiento para toda la vida, el costo del tratamiento.

Al respecto, es importante mencionar que el costo en el mercado del Metoprolol GI es el de sólo una tercera parte del costo del seloken Zok, por lo que el ahorro con el uso del primero evidente.

Una de las limitaciones del presente estudio, puede ser que el 29% de los pacientes recibió 25 mg de clortalidona a partir de la cuarta semana por mostrar una PA > 140/90 mmHg, y el criterio de eficacia tanto mediante MAPA, como en el consultorio, se evaluó a la octava semana, sin embargo el número de pacientes a quien se agregó clortalidona fue similar en ambos grupos (Gpo. 1, 8 vs Gpo. 2, 10) y al realizar un subanálisis de los pacientes que al final estaban solo con alguna de las presentaciones de metoprolol, tampoco hubo diferencias significativas, por lo que consideramos que los resultados apoyan definitivamente la falta de

diferencia respecto al control de la PA, evaluada tanto en el consultorio, como mediante MAPA, entre estas 2 presentaciones de metoprolol.

Otra posibilidad a considerar es respecto a las dosis utilizadas, ya que el seloken ZOK contiene 95 mg de succinato de metoprolol y la presentación genérica contiene 100 mg de tartrato de metoprolol; sin embargo es conveniente considerar que son las presentaciones comerciales y por lo tanto consideramos que son comparables, además de que teóricamente incluso la presentación de metoprolol de liberación prolongada debería de mostrar un mayor efecto sobre el control de la TA nocturna, como cuando se ha comparado con otro de los bloqueadores β_1 como atenolol (52) sin embargo en el presente estudio, tampoco existieron diferencias respecto al control de la PA nocturna entre ambas presentaciones de metoprolol.

En conclusión, nuestro estudio demuestra, que una dosis de 100 mg de Metoprolol GI , y una dosis de Seloken ZOK (metoprolol 95 mg de liberación prolongada) tomadas por la mañana, son igual de eficaces para el control de la presión arterial, frecuencia cardíaca y presión de pulso tanto en mediciones realizadas en consultorio como en las obtenidas por MAPA.

CONCLUSIONES

- 1) La eficacia de la formulación genérica de metoprolol comparada con la formulación de marca seloken zok, valorada por la determinación de la presión arterial en consultorio y mediante MAPA , fue igual en ambos grupos.
- 2) El efecto antihipertensivo sobre la TAS, TAD, TAM, FC y PP obtenidas en consultorio y mediante MAPA, fue igual en ambos grupos.
- 3) Parece existir un mayor efecto antihipertensivo de seloken zok sobre la presión sistólica nocturna, que podría asociarse a su cualidad de liberación prolongada.
- 4) El metoprolol GI constituye una alternativa apropiada para mejorar el acceso al tratamiento antihipertensivo, sobretodo para las clases más desprotegidas, y para dar sostenibilidad a los programas de salud públicos.
- 5) Aunque existe un debate nacional sobre una supuesta calidad diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos de patente o marca, nuestro estudio muestra que la acción antihipertensiva del metoprolol genérico y el de marca, es la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360: 1903-13.
- 2 Whelton PK, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, eds. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia. Saunders, 1999.
3. Collins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. *Textbook of hypertension-Londres*, Blackwell Scientific Publications 1994 ;pp 1146-1154.
4. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y col. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis- *JAMA*. 1997;277: 739-745.
5. Moser M, Heber PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-71.
7. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348: 2407-15.
9. Pickering T, O'Brien E, O'Malley K. Second International Consensus meeting on twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: consensus and conclusions. *J Hypertens* 1991; 9 (Supl 8): S2-S6.
10. O'Brien E, Cox J, O'Malley K. The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice. *J Hypertens* 1991 9 (Supl 8): S63-S65.

11. Association For The Advancement Of Medical Instrumentation. American National Standards For Electronic Or Automated Sphygmomanometers. Washington DC: AAMI, USA, 1987.
12. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swuiet M, Padfield PL, O'Malley K. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619.
13. Bevan AT, Honnour AJ, Stott FD. Direct srterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1966; 36: 329-344.
14. O'Brein E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Evaluation of the Spacelabs 90202 non-invasive ambulatory recorder according to AAMI stantards and BHS criteria. *J Human Hypertens* 1991; 5: 223-226.
15. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Spacelabs 90207 determined by the Bristish Hypertension Society Protocol (short report). *J Hypertens* 1991; 9: 573- 574.
16. Palatini P, Penzo M, Canali C, Pessina AC. Validation of the A & D TM-2420 Model 7 for ambulatory blood pressure monitoring and effect of microphone replacement on its performance. *J Ambulat Monit* 1991; 4: 281-288.
17. Palma Gámiz JL, Isasa Gay MD. Evaluación clínica del ACP- 2200. Un nuevo equipo para el registro ambulatorio continuo de la presión arterial. *Hipertension* 1990; 7: 250-256.
18. Palma Gámiz JL. Equipos para la monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Hipertensión* 1993; 10 (Supl 3): 20-25.
19. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183
20. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570-576.
21. Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeliga GB, Van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118: 436-447.
22. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-950.
23. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T et al. Accuracy of assesment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 199-204.
24. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D et al. Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
25. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32.
26. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhytmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-H629.

27. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
28. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate arterial pressure variabilities as marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
29. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1.482-1.492.
30. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
31. Task Force of the European Society of cardiology and the North American Society for pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1.043-1.065.
32. Malik M, Camn AJ. Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-822.
33. Ramaekers HE, Aubert AR, Van De Werf. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is The female autonomic nervous sytem cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19: 1.334-1.341.
34. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 277-279 279
35. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 91-109
36. World Hypertension League. Measuring your blood pressure.
At: www.mco.edu/org/whl/bloodpre.htm
37. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PI, Littler W, et al.. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recomendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320:1128-34.
38. Redón J, Vicente A, Álvarez V, Cremades B, Torro I, Tacons J, et al.. Variabilidad circadiana de la presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:285-9.
39. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF.. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994;90:2291-8. (referencia extra) ojo
- 40 Whelton PK, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, eds. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia. Saunders, 1999.
- 41 Lennard MS, Tucker GT, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Woods HF. Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 34: 732 (1983)
- 42William B. White, MD*, Subramanian Krishnan, MD, Sharon Giacco, RN, and Madhavi Mallareddy, MD Effects of metoprolol succinate extended release vs.

Amlodipine besylate on the blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product in patients with hypertension *Journal of the American Society of Hypertension* xx(x) (2008) xxx–xxx)

43 White WB, Schulman P, Karimeddini MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989;117:145–50.

44 Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* 31: 376 (1986)

45 Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardioselective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit* 2006;11:337– 42.

46 Frishman WH, Hainer JW, Sugg J. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release. *Am J Hypertens* 2006;19:388 –95.

47 M Kendall, S Akhlaghi, B Hughes, and H Lewis Is metoprolol CR/ZOK more selective than conventional metoprolol and atenolol? *Journal of Clinical Pharmacology*, 1990; 30:S98-102

48 Miriam del Carmen Carrasco-Portugal, Jorge E. Herrera² and Francisco J. Flores-Murrieta. Bioequivalence of two oral formulations of metoprolol. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **49**: 42-44 (2006)

49 Staessen JA, Hypertension in Europe Trial Investigators, *JAMA*.1999;282(6):539-546.)(Ohkubo T, *J Hypertens*.2000;18(7):847-854)

50 Pickering T, O'Brien E, O'Malley K. Second International Consensus meeting on twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: consensus and conclusions. *J Hypertens* 1991; 9 (Supl 8): S2-S6.

51 O'Brien E, Cox J, O'Malley K. The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice. *J Hypertens* 1991 9 (Supl 8): S63-S65.

52 Pantelis Sarafidis , comparative efficacy of two different β -blockers on 24-Hour blood pressure control. *The journal of clinical hypertension*, 2008;10 (2):12-118