

"ESTUDIO SIMPLE CIEGO CRUZADO EN 30 PACIENTES HIPERTENSOS TOMANDO ATENOLOL"

* Dr. Rafael N. Pichardo E., M.Sc.
** Dr. Pedro Marmolejos Lahoz
*** Dr. Alfredo Pozo
*** Dra. Migdalia Pérez Nivar

RESUMEN

Se estudiaron 30 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos, y se les administró 100 mg. al día de Atenolol o placebo. Las disminuciones de la presión arterial media oscilaron entre 7-10% (F. < 0.01) y fueron independientes de los cambios posturales. La frecuencia cardíaca disminuyó hasta un 30% en los pacientes tomando medicamento, y el síntoma secundario principal fue la fatiga muscular o cansancio en las rodillas.

INTRODUCCION

Se podría discutir la importancia de los llamados ensayos clínicos en nuestro medio. Argumentos sólidos tales como: repetición de resultados, suficiente investigación a nivel internacional y por supuesto la falta de medios para una investigación seria y pesada. A pesar de reconocer todo esto como cierto, es necesario trillar el camino de la metodología científica en nuestros trabajos y además no siempre es planteable que lo que es válido para una población anglosajona o europea lo sea para nosotros. Nuestro propósito elemental ha sido establecer el uso de un beta bloqueador en el tratamiento de la hipertensión; terapéutica ya suficientemente demostrada en muchas latitudes¹⁻²⁻³. Sin embargo, a señalar que nuestro estudio tiene además otro objetivo y es demostrar que el Atenolol, un bloqueador Beta selectivo⁴ puede ser útil en la Hipertensión Arterial, sobre todo por la posibilidad de utilización terapéutica en hipertensos con procesos broncopulmonares concurrentes⁴⁻⁵. Otra ventaja podría resultar (de aceptar su utilidad en la hipertensión arterial) de su farmacocinética diferente de la mayoría de los betabloqueantes⁶ y en efecto es posible dar una sola dosis al día, ya que los efectos farmacológicos son duraderos por más de 10 horas.

PACIENTES Y METODOLOGIA:

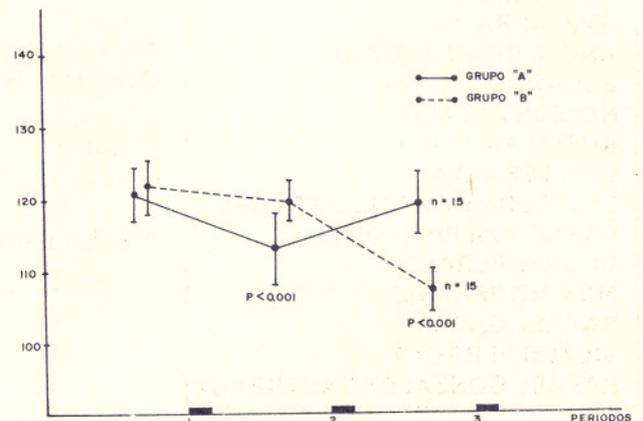
Se seleccionaron 33 pacientes de la clínica de Hipertensión del Instituto Dominicano de Cardiología en base a los siguientes criterios: de 30-65 años de edad, ausencia de insuficiencia cardíaca u otro padecimiento cardíaco, arrit-

mias y/o bradicardia sinusal, insuficiencia renal manifiesta, enfermedades interrecurrentes, etc.. Por razones de ética se descartaron pacientes con sintomatología que sugiriera probable crisis hipertensiva y los niveles de selección oscilaron entre 160-220 mmHg sistólica y 95-130 la diastólica. A los pacientes se le suspendió toda medicación (o se mantuvieron sin ella) antihipertensiva y durante dos semanas solo se le administró 5mg. b.i.d. de Diazepan y dieta baja de sal. Al cabo de este tiempo los pacientes que caían dentro de los límites escogidos arbitrariamente, se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos A y B, resultando dos grupos de 15 pacientes cada uno porque algunos pacientes se excluyeron sobre todo por normalización de la presión con la sedación (sugerencia probable).

En las tablas I y II podemos apreciar nuestra población estudiada. Como se puede observar son muy comparables los parámetros señalados en las dos poblaciones: edad, duración de la hipertensión en años, creatinina, etc.

El peso es bastante diferente pero los hallazgos electrocardiográficos son similares y desde ya señalaremos que de los 30 pacientes hubo un total de 16 con cambios que sugerían HVI o sobrecarga sistólica del VI o sencillamente trazados anormales. Esto supondría que a pesar de los niveles tensionales benignos, nuestra población tenía un % alto de afectación cardíaca. Por supuesto como se puede apreciar en cualquiera de las tablas los hipertensos más antiguos eran los que presentaban cambios electrocardiográficos.

El grupo A se colocó a una dosis de 100mg al día de Atenolol antes del desayuno y al grupo B se le administró



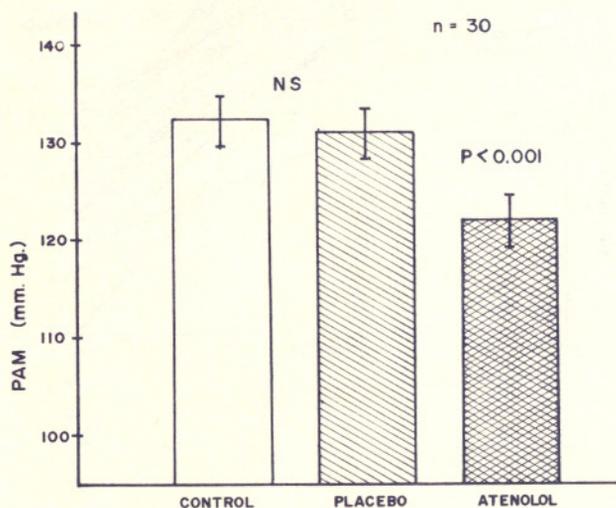
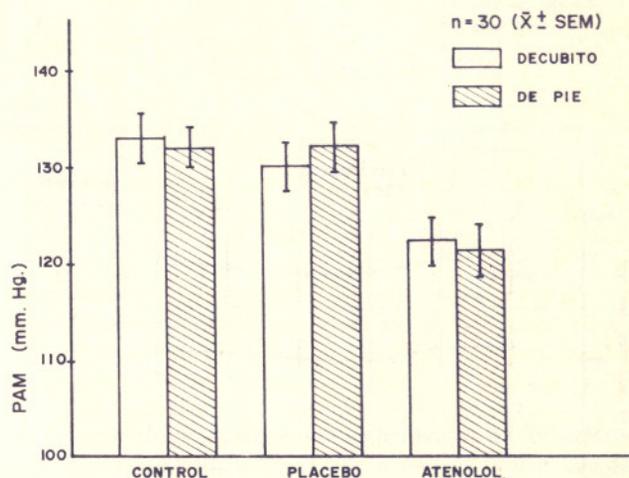
- * Jefe Depto. Investigaciones Clínicas, I.D.C.
Profesor de Farmacología de la U.A.S.D.
- ** Ayudante de Clínicas y Salas, I.D.C.
Profesor Ayudante Terapéutica Clínica U.A.S.D.
- *** Cardiólogos Ex-Residentes del I.D.C.

un placebo a la misma hora. Los pacientes fueron seguidos semanalmente y a las dos semanas se hizo un cruce simple y el grupo B pasó a tomar Atenolol y el grupo A pasó a tomar Placebo para continuar 2 semanas más de seguimiento. En cada exámen incluyendo la fase de control se tomaban 3 presiones en las tres posiciones clásicas y se promediaban para fines de cálculo. La PAM se calculó según la fórmula $S-D \div D$ y las comparaciones estadísticas se hicieron con tests de Student para datos no pareados cuando se compararon todos los pacientes y Students pareados, al hacer las comparaciones con cada grupo en las diferentes fases. Nuestro nivel de significación estadística se situó a $P < 0.05$. Debemos señalar que a veces expresábamos la dispersión como desviación standard y a veces como error standard dependiendo de los valores más bajos o más altos.

RESULTADOS

En el grupo A, la PAM \pm DS en el período de control fue de 131.6 ± 3.39 y cayó a 124.7 ± 4.25 para un promedio de 6%. En el grupo B la PAM no disminuyó en la primera fase como es natural pero luego al ser sometido al medicamento sí ($132.9 \text{ mmHg} \pm 3.35$ vs 118.9 ± 2.94) como demuestra un delta de 10% (Gráfica No.1). Por supuesto el período dos y tres son diferentes según el grupo y el período placebo se comprende fácilmente porque la PAM es igual o mayor a la presión inicial o control del período 1.

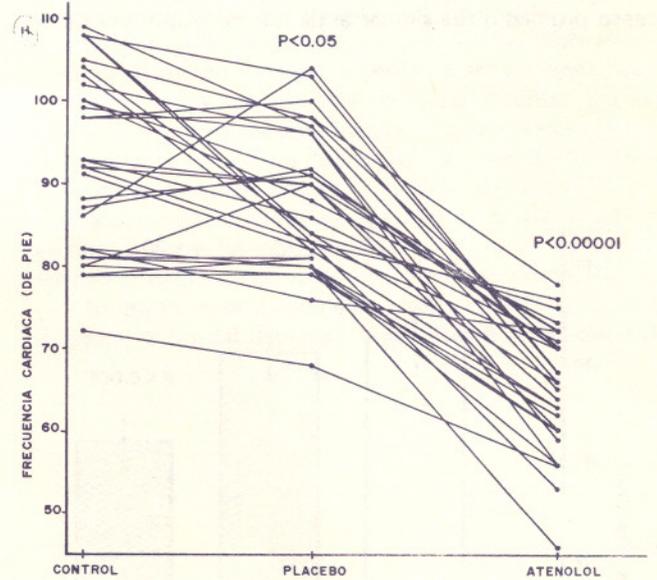
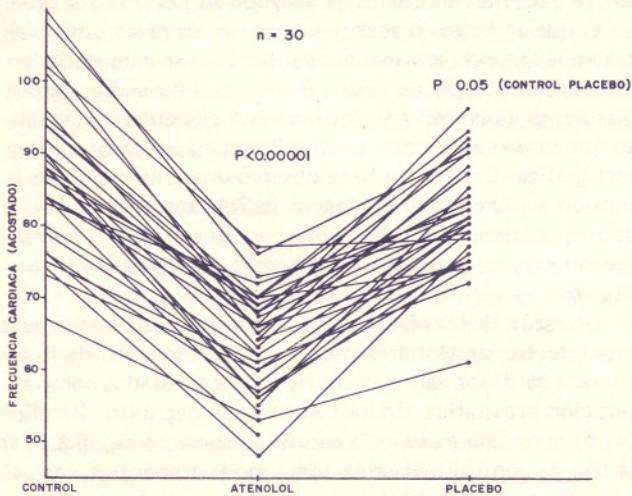
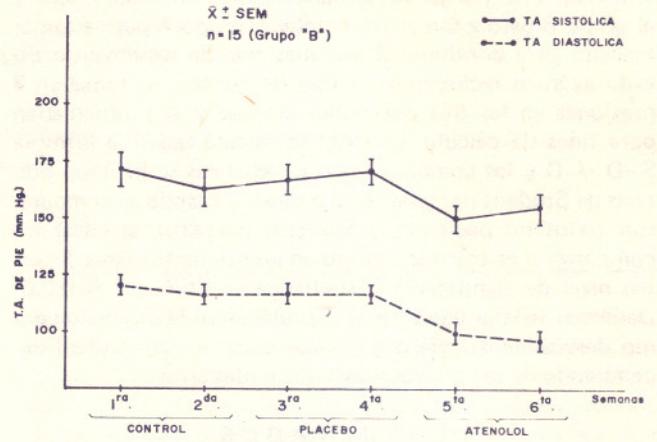
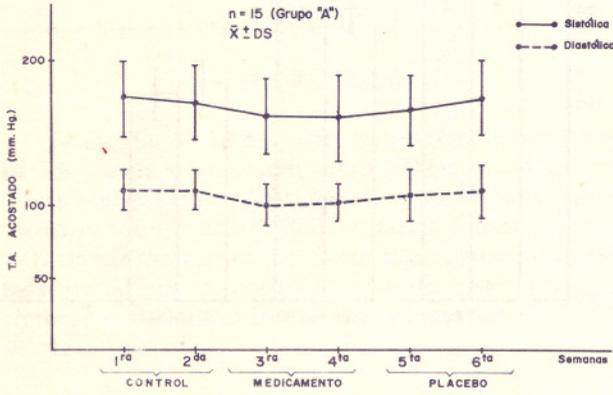
En las dos gráficas siguientes comparamos todos los pacientes entre sí según las dos fases: en la gráfica No.2 la PAM promedio de dos posiciones: decúbito y de pie. El descenso promedio fue similar al de los dos grupos por separa-



do: 132.3 ± 2.3 vs 121.9 ± 2.6 y también fue significativo. En la gráfica No.3 comparamos la posición decúbito con la de pie y como se puede observar en esta gráfica, las disminuciones de la presión arterial son muy similares independientemente de la posición, ya que las discretas diferencias no son significativas (siempre PAM en mmHg.).

A pesar de que la gráfica anterior nos sugirió poca diferencia según la posición, quisimos ver el comportamiento en cada posición en los grupos por separado y al mismo tiempo observar las respuestas semanales al tratamiento o al placebo. En la Gráfica 4 por ejemplo, se plantean ambas presiones de la PAM sino el $X \pm$ DS de todas las presiones de los 15 pacientes acostados en el grupo A. Lo único a señalar es que en la fase placebo se alcanzan los niveles más altos en la segunda semana; lo cual también se demuestra en los pacientes de pie del grupo B. Esto nos llevaría a pensar que siempre ocurren adaptaciones con cualquier tratamiento que tardan aproximadamente 2 semanas. Nótese que en esta gráfica (Gráfica No.5) se observó una tendencia de la presión sistólica a aumentar en la 2da. semana, lo que sugeriría resistencia al tratamiento, aunque la tensión diastólica observó mayor descenso que en la 1ra. semana de tratamiento.

En razón de los efectos betabloqueantes cardioselectivos, nos interesó particularmente el comportamiento de la frecuencia cardíaca, tanto en los pacientes acostados como en posición ortostática. En los pacientes en decúbito (Gráfica No.6) hubo una frecuencia cardíaca promedio de 88 ± 11 en la fase de control (pacientes tomando Diazepán); con el placebo se redujo a 81 ± 7 y con 100 mg. de Atenolol disminuyó a 64 ± 7 . El descenso fue de 27 o/o y naturalmente muy significativo aunque también fue discretamente signifi-



cativo el descenso en la fase placebo ($P < 0.05$).

La reducción de la frecuencia de pie fue aún más espectacular: 93 ± 12 vs 65 ± 7 (30 o/o exactamente) pero de nuevo una diferencia de 5 o/o.

En la tabla No. III una lista de los efectos secundarios (o supuestamente secundarios). La simbología de cruces representa la cantidad de pacientes que experimentaron síntomas durante la administración del medicamento y/o placebo. Esta comparación paralela es muy útil porque de lo contrario podría inducirnos a interpretaciones falsas. Los mareos se presentaron en 10 pacientes bajo placebo y en 4 bajo Atenolol y lo mismo puede decirse de las cefaleas. De otro lado la fatiga muscular (principalmente en las rodillas) estuvo presente solamente en los pacientes tomando Atenolol, así como un sorprendente insomnio en tres pacientes y dificultad respiratoria en dos pacientes sin otros síntomas de problemas broncopulmonares. Tabulamos los pacientes que sufrieron cefaleas (Tabla No. IV) y aunque hay algunos con tensiones altas hay otros con presiones normales (60%) Nos referimos al grupo en Atenolol desde luego, porque a decir verdad en los pacientes tomando Placebo la mayoría tenían niveles elevados.

DISCUSION

El bloqueo beta adrenérgico tiene más o menos una década que se ha establecido como un tratamiento exitoso, en la hipertensión esencial²⁻⁷ e incluso en formas secundarias de hipertensión como sería la de origen renal⁸. El mecanismo del efecto antihipertensivo es desconocido y llama la atención que la resistencia arterial periférica puede aumentar en la primera semana de tratamiento con Propranolol, a pesar de la administración crónica, esa resistencia periférica cae en los pacientes que responden al bloqueo beta, tal como ha demostrado Tarazzi⁹. Nosotros no vamos a discutir los diferentes planteamientos sobre los efectos hemodinámicos del bloqueo beta en la hipertensión. En nuestro medio ya se han realizado ensayos con otros bloqueadores que

TABLA I

Grupo "A"	EDAD	PESO (Lbs.)	DURACION (Años)	CREATININA	ELECTROCARDIOGRAMA
	48 (F)	146	-	1.2	T Isquémica
	43 (F)	126	3	1.6	Normal
	44 (F)	111	3	0.6	"
	40 (F)	150	-	-	"
	57 (F)	176	-	0.6	Creclimiento Aurícula Izq.
	36 (F)	90	4	0.9	Normal
	53 (F)	153	8	-	HVI + Sobrecarga
	45 (F)	160	2	1.2	HVI
	48 (F)	172	3	1.1	Sobrecarga Sistólica
	59 (F)	143	11	-	"
	48 (F)	129	13	0.5	HVI Sobrecarga
	43 (F)	138	7	-	Normal
	48 (F)	133	4	1.0	"
	58 (F)	148	2	-	HVI
	40 (F)	130	3	1.0	Normal
	47.2 ± 6.9	140.3 ± 22.2	5.25 ± 3.6	0.97 ± 0.3	

TABLA II

Grupo "B"	EDAD	PESO (Lbs.)	DURACION (Años)	CREATININA	ELECTROCARDIOGRAMA
	54 (F)	168	12	0.9	HVI Sobrecarga Sistólica VI
	44 (F)	147	9	0.2	Sobrecarga Sistólica VI
	49 (F)	135	2	0.9	Normal
	49 (F)	135	-	0.6	"
	53 (M)	135	2	1.9	"
	48 (F)	161	1	-	Sobrecarga Sistólica
	48 (F)	226	5	0.9	HVI Sobrecarga Isquémica
	53 (F)	188	10	1.0	HVI Sobrecarga
	48 (F)	158	3	0.6	Normal
	47 (F)	165	4	-	HVI
	35 (F)	155	1	1.0	Normal
	45 (M)	150	3	0.6	"
	50 (M)	152	-	0.3	HVI
	46 (F)	146	13	1.0	HVI + Sobrecarga
	54 (F)	145	-	0.5	Normal
	48.1 ± 4.7	157.7 ± 23.6	5.4 ± 4.3	0.81 ± 0.4	

han demostrado ser relativamente efectivos como único tratamiento¹⁰ y por supuesto, no creemos discutible el uso de beta bloqueantes en la hipertensión, aunque no dejamos de reconocer que entre nosotros, factores económicos tienen que ser necesariamente considerados, cuando enfocamos cualquier esquema terapéutico. El Atenolol un nuevo beta bloqueante cardioselectivo fue utilizado en nuestro estudio, demostrando que es más o menos comparable a otros antagonistas de los receptores Beta.

Al mencionar que la reducción de la presión no fue impresionante como ya se señalara, lo que podría explicarse por utilizarse una dosis limitada de solamente 100 mg. y que muchos de nuestros pacientes se podrían considerar entre un espectro de hipertensos de moderados a severos. Algunos reportes preliminares indican que con el Atenolol existe una relación dosis-respuesta "FLAT" (plana) y que por encima de los 150-200 mg al día no hay mayores descensos de la presión arterial¹¹. Sin embargo podríamos sugerir, que en hipertensos que no sean leves se use siempre la combinación con diuréticos o vasodilatadores. Tenemos que tener en cuenta que no deja de ser atractivo para el médico que la administración de una sola dosis al día, controle la presión arterial tanto en el paciente en decúbito como en posición de pie como demostraron nuestros resultados.

En algunos estudios la bradicardia ha sido el único efecto limitante de la dosis y éste a dosis altas¹². Sin embargo, en nuestro trabajo aunque la bradicardia no causó síntomas, sí se observó en una proporción altamente significativa hasta en un 30%, en comparación a los valores controles. No obstante debemos reconocer que por razones desconocidas nuestros pacientes comenzaron el tratamiento con frecuencia cardíaca relativamente alta; también nos llama la atención que esta bradicardia también se observó en los pacientes de pie. Se nos ocurre pensar que la mayoría de nuestros pacientes no hubieran soportado una dosis mayor o se hubiesen provocado efectos indeseables.

La baja incidencia de efectos secundarios no nos sorprende, ya que los atribuibles al medicamento tales como fatiga muscular y debilidad en las rodillas se ven con frecuencia en propranolol y otros beta bloqueadores¹³. A pesar de que el Atenolol no cruza supuestamente la barrera

hematoencefálica⁵, algunos autores han descrito efectos como insomnio y pesadillas¹⁴. En nuestro estudio tres pacientes evidenciaron insomnio tomando Atenolol y bien podría deberse a efectos centrales pero también podríamos suponer que la sedación debería ser el efecto principal, lo cual no pudimos observar. La no incidencia de impotencia se explica porque nuestra población fue esencialmente de mujeres, circunstancia que desgraciadamente está presente en la mayoría de los estudios que realizamos en nuestra Institución: 1ero. porque hay aparentemente mayor cantidad de pacientes hipertensos del sexo femenino, y 2do. porque las mujeres son más militantes y más cooperadoras. No podemos sacar conclusiones sobre lo que este vicio de selección

TABLA III
EFECTOS SECUNDARIOS

	PLACEBO	ATENOLOL
Mareos	+++++	+++
Cefaleas	+++++	+++++
Anorexia	-	+
Palpitaciones	+	++
Prurito	-	++
Somnolencia	-	++
Dolor Abdominal	+	+
Fatiga Muscular (extremidades)	-	++++
Náuseas	+	+
Insomnio	-	+++
Disco y Respiración Sibilante	-	++

TABLA IV
C E F A L E A S

	PLACEBO	ATENOLOL
1	135 / 106	-
2	161 / 110	148 / 87
3	145 / 95	-
4	-	137 / 100
5	-	156 / 88
6	198 / 140	202 / 140
7	185 / 106	-
8	163 / 120	-
9	182 / 131	195 / 123
10	180 / 115	-
11	-	226 / 128
12	-	155 / 97

pueda introducir como factor de variación en el presente estudio.

Finalmente diremos que aunque se ha planteado que clínicamente el Atenolol puede ser efectivo a una sola dosis al día¹⁵ estudios farmacocinéticos muy recientes indican que la vida media promedio es de 6 a 7 horas,⁶ no obstante después de una dosis de 100mg hay niveles mensurables en sangre del medicamento todavía a las 24 horas. El mantenimiento de la bradicardia intensa en nuestros pacientes indica que todavía a las 24 horas estaban "beta bloqueados" y recordamos la importancia que esto tendría que tener en pacientes pre-quirúrgicos tomando por largo tiempo Atenolol, lo cual nos plantearía suspensión antes de las 48 horas para evitar aumentar la depresión anestésica. En realidad aunque parezca discutible hay autores que plantean que aún betabloqueadores de acción corta como el Propranolol¹⁶ pueden controlar al paciente con una sola dosis al día. Pensamos que este criterio es muy discutible aunque no negamos que el betabloqueo se puede mantener por 24 horas independiente incluso de la dosis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Prichard, B.: Propranolol as an Antihypertensive Agent. *Am Heart J.* 79:128, 1970.
- 2.— Conolly, M., F. Kersting and C. Dollery: The Clinical Pharmacology y Beta. Adrenoceptor-Blocking drugs. *Progress. Card. Dis.* 29:203, 1976.
- 3.— Pichardo E., Rafael Nicanor, M. S. C.: Farmacología cardiovascular y diuréticos. Departamento de Ciencias Fisiológicas UASD, Nov. 1977.
- 4.— Aberg, H.: Plasma Renin Activity After The Use of a New Beta Adrenergic Blocking Agent (I.C.I. 66082) *Int. J. Clin. Pharm.* 9:98, 1974.
- 5.— Mansson, L.; Wénningens, N. C.; Karberg, B.; Aberg, M.; Jameson, S.; R. and Mersvali, C.: Hypotensive Action of I.C.I. 66082 a New Beta Adrenergic Blocking Agent. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 10:206, 1974.
- 6.— Mason, N. Miner; G. Kochak; I. Cohen and R. Bell: Kinetics and Absolute Bioavailability of Atenolol. *Clin. Pharm. Ther.* 25:408, 1979.
- 7.— Lohmoller, G. and Fröhlich; A Comparison of timolol and propranolol in essential hypertension. *Am. Heart. J.* 89:437, 1975.
- 8.— Buhler F.R.; J. H. Laragh; L. Bær; E. Vaughan and M. Brunner Propranolol inhibition of renin secretion a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive. *New Engl. J. Med.* 287: 1209, 1972.
- 9.— Tarazzi, R. C. and H. Dustan: Beta adrenergic blockade in Hypertension' Practical and theoretical implications of long-term hemodynamics variation. *Am. J. Cardiol.* 29:633, 1972.
- 10.— Pichardo, R.; Durán F.; V. Tejada y Alfredo Pozo: Ensayo clínico del pindolol en una población de hipertensos dominicanos. A ser publicado en archivos dom. de cardiología, 1979.
- 11.— Amery, A.; L. Billiet and Fagard: Beta receptors and renin release. *N. Engl. J. Med.* 290:284, 1974.
- 12.— Myers, M.; G. Lewis; J. Steiner and C. Dollery Atenolol in essential hypertension. *Clin. Pharmacol Therap.* 19:502, 1976.
- 13.— Hansson, L.; B. Karlberg; M. Aberg; A. Westerlund; S. Jameson and N. Henningsen: Long-term hypertensive effect of atenolol, a New B-adrenergic Blocking agent. *Acta Med. Scand.* 199:257, 1976.
- 14.— Hendrika, J. N.: Atenolol and three nonselective Beta-blockers in hypertension. *Clin. pharmacology therap.* 25:8, 1979.
- 15.— Brown, H.; S. Carruthers; G. Johnston; J. Kelly; J. Mcamsm; D. Ncdewitt and R. Shanke: Clinical pharmacologic observations on Atenolol, a beta-adrenoceptor blocker. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20:524, 1976.
- 16.— Wilson, M.; G. Morgan and T. Morgan: Effect on Blood pressure of Beta-Adrenoceptor blocking drugs given once daily. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51:527, 1976.