

INSTITUTO DE NEFROLOGIA. LA HABANA. CUBA

Estudio comparativo a doble ciegas de dos drogas hipotensoras: clonidina y alfa-metil-dopa⁴

Por los Dres.:

JORGE PABLO ALFONZO GUERRA**, MIGUEL ALMAGUER LOPEZ** y
JORGE TORIBIO SUAREZ***

Alfonzo Guerra, J.P. y otros. Estudio comparativo a doble ciegas de dos drogas hipotensoras: clonidina y alfa-metil-dopa. Rev Cub Med 19: 2, 1980

El efecto de tres tipos de tratamientos, clonidina, clonidina + diurotizida y alfa-metil-dopa fueron valorados en 30 pacientes hipertensos esenciales moderados y graves sin insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o cerebral. El estudio se realizó siguiendo un diseño a doble ciegas valorándose parámetros clínicos, biológicos y de efectos secundarios al final de cada fase de tratamiento. Se concluye: 1) que los tres esquemas utilizados fueron útiles en controlar o reducir la presión arterial pero el más eficaz fue el de clonidina + diurotizida ($P > 0,001$); 2) hubo pocas variaciones en los parámetros clínicos biológicos estudiados en las 4 fases; 3) los efectos secundarios más frecuentes fueron la somnolencia y la sequedad de las mucosas referido sobre todo con la clonidina en los primeros días de tratamiento; 4) a pesar de no suspender la sal de la dieta se lograron buenos resultados en el control de la presión y 5) el grupo de pacientes con natriuresis inferior a 100 mEq en 24 horas en condiciones basales, presentó más hipertensión, fue más refractario el tratamiento y tuvo mayor reducción del flujo plasmático renal.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial se emplean múltiples drogas, cada una de ellas con variados mecanismos de acción, pero sin que hasta el momento se haya encontrado "la droga ideal" (control mantenido de las cifras tensionales una sola toma al día, ausencia de efectos secundarios y precios bajos). En los últimos años este arsenal terapéutico fue aumentado con muchos nuevos medicamentos¹ sobre todo de acción vasodilatadora (prazosin, minoxidil, diazóxido), beta bloqueadores (propranolol, atenolol, prindolol, etc.) y de acción central como la clonidina. En Cuba hasta el presente muchas de ellas no se utilizan y se carece de experiencias propias con su uso.

En el Instituto de Nefrología desde hace tres años estamos empleando la clonidina. (haemiton, catapresan. ST-155) con cierta frecuencia con bastante resultado global. Por ello se ideó realizar una investigación que permitiera valorar las ventajas de esta droga en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial moderada y grave comparándola con otro medicamento con el cual se tuviera amplia experiencia.

Las características farmacológicas y los mecanismos de acción de la clonidina fueron tratados en un primer informe por el autor, y fue motivo de revisión de la literatura. Los resultados de este primer informe por el autor, y fue motivo de revisión de la literatura. Los resultados de este primer trabajo fueron alentadores, pero quedaron muchas dudas por aclarar por defectos metodológicos en la investigación, por lo pequeño de la encuesta y la variabilidad en las dosis empleadas, y así se diseñó un estudio controlado a doble ciego que nos permitiera juzgar adecuadamente esta droga.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio fueron seleccionados 30 pacientes, 16 hombres y 14 mujeres con edad que fluctuó entre los 22 y los 57 años, sin distinción de raza ni de superficie corporal. Todos los pacientes eran hipertensos esenciales moderados y graves, con función renal normal, expresada por cifras de creatinina endógena inferiores a 1,2 mg% por la técnica de Slot modificada sin insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular encefálica.

En el estudio se utilizaron 3 tipos diferentes de tratamientos en forma sucesiva durante 7 días cada uno de ellos. Clonidina, clonidina + diurotizida y alfametildopa. La investigación se planificó de acuerdo con un diseño cruzado a doble ciego, en el cual la secuencia del tratamiento que se iba a administrar, se realizó siguiendo la tabla de números aleatorios VII y VIII de Bradford Hill, de forma que al final

todos los sujetos hubieran recibido los 3 tipos de tratamiento seleccionados. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de los pacientes previa explicación de la metodología que se iba a seguir en la investigación.

El trabajo consta de 4 fases:

Fase I (estudio basal) El propósito de esta fase fue estudiar a los pacientes hipertensos en condiciones basales, es decir sin tratamiento hipotensor o diurético por 14 días con dieta normosódica y realizando actividad física habitual en ellos. Al final de ese periodo se le realizaron las siguientes investigaciones. Tensión arterial al decúbito y a los 3 minutos de estar en posición supina, pulso, peso, ionograma en sangre y en orina de 24 horas por el método de fotometría de llama, creatinina endógena con la técnica de Slot modificada, flujo plasmático renal (FPR) y con radioisótopos, mediante el método unicompartmental o monoexponencial (pendiente lenta) que en papel semilogarítmico inscribe una recta, como fue explicado en el trabajo anterior, y renograma isotópico hidratado (RIH) por la técnica descrita por Weeden, R.D. y citada por Blaufox, M.D. Se estudió la curva renográfica de ambos riñones y se realizó un análisis semicuantitativo de esta calculándose. El tiempo de máxima acumulación (TMA), el tiempo medio de excreción (TME) y el punto máxima incorporación (PMI).

Fase II (tratamiento con clonidina durante 7 días)
.En esta fase se administró clonidina (haemiton tab. 0.75 mg) en dosis de 0,005 mg/kg/día.

Fase III (tratamiento con clonidina y diurotizida por 7 días). Durante esta fase la dosis de clonidina fue la misma y se añadió 50 mg diarios de diurotizida.

Fase IV (tratamiento con alfametildopa durante 7 días). La dosis empleada de la droga fue de 10 mg/kg/día.

Al final de cada periodo de tratamiento se realizaron las mismas investigaciones descritas en la fase I o basal y se

interrogó a los pacientes sobre la tolerancia al medicamento y los posibles efectos secundarios, utilizando siempre el mismo cuestionario. Después del tratamiento con clonidina y alfa-metil-dopa se esperó una semana sin medicamentos antes de administrar otra droga. Durante el tiempo que duró la investigación los pacientes se mantuvieron con dieta libre, normosódica, y con actividad física habitual. Las tensiones arteriales fueron tomadas por el mismo observador, a una misma hora, y con un esfigmomanómetro anaeroide de mesa, cuya exactitud fue comprobada con un esfigmomanómetro de mercurio.

Como criterio de presión diastólica se escogió la desaparición del ruido auscultatorio al nivel del antebrazo izquierdo y para el cálculo de la presión arterial media (PAM) se utilizó la fórmula $PAM = \text{presión diastólica} + 0,40 (\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica})$.

Los cálculos estadísticos se realizaron en una computadora Sharp 365-P, empleándose el *test* de Student para el cálculo de probabilidades en función del número de grados de libertad, así como los promedios con una desviación estándar para series pequeñas.

RESULTADOS

Treinta pacientes fueron estudiados en esta investigación: 16 del sexo masculino y 14 del femenino, con edad promedio de $40,56 \pm 8,87$ años, con edad al diagnóstico inicial de la hipertensión a los $34,03 \pm 8,61$ años con un rango que osciló entre los 15 y los 53 años. El peso promedio fue de $70,92 \pm 12,18$ kg y el tiempo entre el diagnóstico de la hipertensión y el estudio actual fue de $6,66 \pm 5,33$ años.

Los resultados de la fase I (estudio basal) se presentan en los cuadros I y II y se comparan los mismos con dos grupos de pacientes normotensos y 104 hipertensos estudiados en las mismas condiciones descritas en esta investigación.

Los cuadros III, IV y V muestran los resultados obtenidos con los diferentes esquemas de tratamientos empleados; se indica en cuáles de ellos se encontró una relación significativa. Así se observa que las cifras tensionales máxima, mínima y la presión arterial media al decúbito supino y al decúbito prono experimentaron reducciones significativas con las tres drogas utilizadas; se demostró la utilidad de éstas en el control de la TA, la de mayor eficacia fue la obtenida con la clonidina asociada a la diurotizida ($P < 0,001$).

Atendiendo a la eliminación del sodio en la orina de 24 horas en condiciones basales, se agruparon a los pacientes en cada fase del estudio en tres grupos: grupo I con natriuresis inferior a 100 mEq/24 h, grupo II con natriuresis de 101 a 200 mEq/24 h y grupo III con natriuresis superior a 200 mEq/24 h.¹⁴ Los resultados de este estudio se detallan en el cuadro VI.

Por último, en el cuadro VII se detallan los efectos secundarios referidos por «os pacientes con las diferentes drogas utilizadas, clasificadas por la intensidad de éstas en ligeras (I), moderadas (II) e intensas (III).

DISCUSION

Tradicionalmente el tratamiento de inicio de la hipertensión arterial esencial de cualquier grado de intensidad se basa en tres elementos: reducción de peso a los obesos, dieta hiposódica y diuréticos. Si no se controla con estas medidas se añade una droga hipotensora. Habitualmente se logra un sinergismo de esta segunda droga con el diurético y la presión arterial se logra controlar por lo menos en el 60-70% de los casos. En pacientes con hipertensión moderada o grave es habitual tener que utilizar una o dos drogas. Pero, ¿cuál utilizar si hay múltiples drogas disponibles y de año en año aparecen otras nuevas? La literatura está llena de trabajos que ponderan la utilidad de unas sobre otras, basadas en distintos mecanismos de acción y por

CUADRO II

ESTUDIO ELECTROLITOS EN SANGRE Y EN ORINA DE 24 HORAS EN SUJETOS NORMOTENSOS Y EN PACIENTES HIPERTENSOS SIN TRATAMIENTO, DIETA NORMOSODICA Y ACTIVIDAD FISICA HABITUAL

	Creatinina plasmática mg %	Sodio plasmático mEq/l	Potasio plasmático mEq/l	Sodio orina 24 h mEq	Potasio orina 24 h mEq	Flujo plasmático ml/mto.
Serie I pacientes Normotensos n = 10	0,85 ±0,14	140,1 ±3,53	4,66 ±0,17	135,15 ±28,64	40,4 ±5,50	—
Serie II pacientes Normotensos n = 25	0,92 ±0,15	138,64 ±4,82	4,24 ±0,34	181,09 ±64,08	43,94 ±14,55	—
Pacientes de la Investigación n = 30	0,82 ±0,30	137,66 ±5,75	4,22 ±0,49	159,32 ±85,53	40,52 ±14,35	512,24 ±147,34
Hipertensos estudiados en consulta 0,87 n = 104	0,87 ±0,24	138,5 ±5,50	4,14 ±0,65	176,40 ±91,86	43,65 ±17,90	482,54 ±153,37

infortunio se olvidan medicamentos tradicionales que han demostrado su utilidad por decenas de años en el control de hipertensiones ligeras y moderadas, por ejemplo la reserpina.

Este trabajo se realizó en pacientes con hipertensión arterial moderada o grave que de inicio no respondieron al uso de diuréticos y a drogas hipotensoras de primera línea como la reserpina. Con estas ideas en mente volvamos a nuestros 30 pacientes comparándolos en los aspectos clínicos y funcionales con dos series de sujetos normotensos y otra de hipertensos estudiados en nuestro instituto. En lo fundamental no hallamos diferencias significativas al igual que *Ishii, M.; Ohno, K.*¹⁶ y *Brecht,*

H. *M. et al.*¹⁶ su comparación por edad, raza, sexo, función renal y concentración de electrolitos en sangre y en orina, con excepción tal vez, de haber una tendencia a ser más obesos y a encontrar con más frecuencia pacientes con natriuresis inferiores a 100 mEq/24 horas.

La presión arterial media promedio descendió con los 3 tipos de tratamiento entre 15 y 19 mmHg con control absoluto de la TA en 12, 11 y 17 de 30 sujetos en las fases II-III y IV, respectivamente. Todas las cifras tensionales disminuyeron, aunque la mejor respuesta tanto en el número de sujetos como en el control tensional se logró con clo- nidina + diurotizida. El resto de los parámetros clínicos apenas experimentan cambios.

Los estudios biológicos realizados se mantuvieron constantes, excepto los cambios en el sodio y el potasio plasmático y urinario debido al efecto del diurético empleado en la fase III. El hallazgo más importante lo constituyó las tensiones arteriales medias encontradas en todas las fases, al dividir a los pacientes en grupos según la natriuresis de 24 horas; se observó tendencia notable a tener cifras tensionales más elevadas en el grupo con eliminación de sodio inferior a los 100 mEq en el día. En general, este grupo en la fase I o basal se encontró más hipertenso,

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON CLONIDINA, CLONIDINA +DIUROTIAZIDA Y ALFA-METIL-DOPA SOBRE LA CREATININA PLASMATICA Y LOS ELECTROLITOS EN PLASMA Y EN ORINA DE 24 HORAS

	Creatinina plasmática mg %	Sodio plasmático mEq/l	Potasio plasmático mEq/l	Flujo plasmático renal ml/mto.	Sodio orina 24 h mEq	Potasio orina 24 h mEq
				n=23	n=29	n=28
Fase I	0,82 ± 0,3	137,66 ± 5,75	4,22 ± 0,49	512,24 ± 147,34	159,32 85,53	40,52 ± 14,35
				n=22	n=25	n=25
Fase II	0,93 ± 0,35	138,56 ± 5,04	4,48 ± 0,55	493 ± 163,3	155,04 113,41	41,38 ± 16,06
				n=6	n=9	n=9
Fase III	0,77 ± 0,39	137,22 ± 4,36	4,04 ± 0,38	543,16 ± 156,17	174,02 85,91	54,29 ± 15,96
				n=21	n=28	n=28
Fase IV	0,92 ± 0,38	138,35 ± 4,8	4,27 ± 0,49	488,21 ± 128,12	151,36 ± 80,85	37,16 ± 16,24

CUADRO V

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON CLONIDINA Y ALFA-METIL-DOPA SOBRE EL RENOGRAMA ISOTOPICO Y EL FLUJO PLASMATICO RENAL

	Tiempo de máxima acumulación		Tiempo medio de excreción		Punto medio de incorporación		Flujo plasmático renal (ml / mto.)
	R.D.	R.J.	R.D.	R.I.	R.D.	R.I.	
Fase I	3,38	3,72	9,9	9,95	14,53	14,1	n=23 512,24
	± 1,07	± 1,78	± 2,42	2,12	± 3,68	± 3,59	± 147,34
Fase II	3,5	3,44	9,77	9,47	13,69	14,14	n=22 493,0
	± 0,84	± 1,06	± 2,01	2,47	± 4,1	± 2,91	± 163,3
Fase III	-	-	-	-	-	-	-
Fase IV	3,81	3,78	10,18	10,1	15,27	15,27	n=21 488,21
	± 1,03	± 1,08	± 2,69	2,86	± 3,99	± 3,12	± 128,12

QUADRO MI

«ROA fñD tD IH L* @HES(OF. ARTERIAL MEDIA (PAM) E*1 Z ac nMRAWTF ? U;
DE PK tp) SEGUOK LA EXCHESIOFJ DE SODIO Efr. OñINA DE 24 HORAS DilfiA H LO.

TBATAMIENTOS UTLLIZADOE

	100 mEq		tini -2DD		>2DD	
	3	(P	a	(P	a	fP
fast II	,W©	:WS	1137	TTB?7	rm	*m
	m=57	m=77	n=1£		m=77	n=ú7
Fase II	mi	X3S	ttrna	IDE .5	miB	imi
	itt=©	n=1B	irt=it2	m=42	in=#	n=4
III	—	—	—	—	—	—
Fase IU/	"W	Hifi	it235	12D£	t2D\$	illi.5
	m=S)	m=©	m=sW	irc=;1D	n=5	n=S

EFECTOS SHBH (C ÍWADR MI m.æ >S PACIENTES DOW
liffi O 11EW ros

JAÏHD63S -S PO
DFSTI HEFEFI IDQ OT
IMTOB TO) Wtt Clonidní:
diurniazicte Alfa-metildopá

	+CIDmj ima								
	11	III	lili	II	III	lili	II	III	lili
Sonino tene n.	3	«1	«	77	77	2	2	4	
Ssuuettec mu»	a	æ		77	®	«6	1f	211	
-Asiente	4	11	i/	3		2	S	211	
Geiatefa	3	-	-		-	-	6	11-	
Setteóm	5	2	11	11	2	11	-	--	
Tupiaran nasal	3						2	2-	
AttetaiunBS -ss uates	2	2	11	3	-	11	11	n 2	
/AteraQioneF; iJigeati«as	3	*	-	*	11	-	2	--	
jWiptnaión v.mira		-	-			-	2	--	
Carbi» «n lte diur-eais		-	-	2	-	-	41	--	
Míateos	-	11	-	2	-	-	-	n-	
Zumbido de lUttluü		-	-	A	-	-	-	--	
iQprestwñ prewjrđial		-	-			-	11	--	
■Wtatesrctes -su mainat	11	-	-	11	-	-	-	--	

RCM
UW/BZD-AfML, i«C

con menos sodio plasmático y con más reducción del flujo plasmático renal. Creemos que estos hallazgos deben ser valorados con casuísticas más amplias antes de hacer conclusiones.¹⁴

Por último, en cuanto a los efectos secundarios encontramos que la somnolencia y la sequedad de las mucosas fueron los efectos secundarios más frecuentemente encontrados con la clonidina, sobre todo durante los primeros días y que disminuían en días posteriores. Dos pacientes redujeron la dosis por la intensidad de éstos. Con el alfa-metil-dopa encontramos en general pocos efectos secundarios y fue la impotencia sexual el más molesto y referido por 3 de los 16 hombres de la serie. En general, ambas drogas fueron bien toleradas.

CONCLUSIONES

1. El efecto hipotensor a corto plazo con clonidina, clonidina + diurotia- zida y alfa-

metil-dopa fue comprobado, y fue la asociación clonidina + diurotizida la mejor de todas.

2. Hubo pocas variaciones en los parámetros clínicos y humorales estudiados en comparación con las series testigos como entre las fases del estudio entre sí.
3. Los efectos secundarios más frecuentes y más intensos fueron la somnolencia y la sequedad de las mucosas referidas sobre todo con la clonidina, lo que limita, sobre todo al inicio, la actividad de los pacientes.
4. A pesar de no suspender la sal en la dieta se lograron resultados alentadores en el control tensional.
5. El grupo de pacientes con natriuresis inferior a 24 horas en condiciones basales presentó más hipertensión, fue más refractario al tratamiento y con mayor reducción del flujo plasmático renal.

SUMMARY

Alfonso Guerra. J. P. et al. **A double blind comparative study of two hypotensive drugs: clonidine and alpha-methyl-dopa.** Rev Cub Med 19: 2. 1980.

The affects of three treatments (clonidine; clonidine plus diurothiazide; and alpha-methyl- dopa) were assessed in 30 patients with moderate and severe essential hypertension without renal failure, cardiopathy or cerebral disease. This was a double-blind study, and clinical, biological and side effect parameters were assessed at the end of each treatment phase. It is concluded that 1) the three schemes applied were useful in controlling or reducing blood pressure, though the most efficient was clonidine plus diurothiazide ($P > 0,001$); 2) few variations of the studied clinical-biological parameters were found in the 4 stages; 3) most frequent side effects were somnolence and mucosa dryness, mainly in the case of clonidine therapy during the first days; 4) despite salt was not withdrew from diet good results were obtained in pressure control; and 5) the group of patients with a natriuresis below 100 mEq/24 hours in basal conditions had higher hypertensive figures, was more refractory to therapy and had a greater reduction of renal plasma flow.

RÉSUMÉ

Alfonso Guerra. J. P. et al. **Etude comparative doublement anonyme de deux médicaments hypotensifs: clonidine et alphaséthyl-dopa.** Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Les effets de trois types de traitements (clonidine, clonidine + hydrochlorothiazide et alpha-méthyl-dopa) ont été évalués chez 30 patients hypertendus essentiels modérés et graves sans insuffisance rénale, maladie cardiaque ou cérébrale. L'étude a été réalisée suivant un dessin doublement anonyme, et les paramètres évalués ont été les aspects cliniques, biologiques et les effets secondaires à la fin de chaque phase de traitement. On conclut que: 1) les trois schémas utilisés ont été utiles pour contrôler ou réduire la pression artérielle, mais le plus efficace a été celui de clonidine + hydrochlorothiazide ($P > 0,001$); 2) il y a eu peu de variations en ce qui concerne les paramètres clinico- biologiques étudiés dans les 4 phases; 3) les effets secondaires les plus fréquents ont

été la somnolence et la sécheresse des muqueuses 'diète⁶![^]
 les premiers jours de traitement: 4) maigre te non₅patients
 obtenu des bons résultats dans le contrôle de la ph?«les a présenté plus
 avec natrurie inférieure à 100 mEq en 24 heures sous cond majeure réduction du
 d'hypertension, a été plus réfractaire au traitement **et a sudi** flux plasma tique rénal.

BIBLIOGRAFIA

1. *Grforz ^ W. V*anao«»ç ->ertens»or!* Postera: *eo 61(3): 153-;53 Uarah 1977.
- 2 Sa r>3 _i. =£.). Debrñoquinne ifersus Me- á)Hf«!†« reaüraení of :heazide-resis- tant bfprtsnoML Carr Ther 22(11): -3l-.-l2 itây. Seoor 2. *977
- X AWcwzp GtaBrra. *JJP.* y otros. Trastréente de te háptertens*ár. atarsa con Casaoresán (ST -S5 -te» Cat Farm JO: 73-80 *ææo-abrit*S75-
- *t. *OoestL. G. es a' =>nar-^ooç«aR»: effects of a ne» MthyperteasÑe órc Caso-ess CST1551 Cirçiltóan rM2S' Feonjarv, T96S.*
- 5 Amen A. Åa, - jd05E^>>e arao and siæ erects of sterud« Cn«ortha»aooe acid Vtea .ioä 3Wor&«i«lane «r t-easnerf of i- toeste-gj^ 3-Wsc J x 3B3-3&Í IETC
- 6 ijnc->teri»rsar; - ■->sst»dcS!MI*bc ranv«Ä resi *trç ouwñrætsræe* on few tens JfTmdnr rgf3>i ar jssegEBf hperterv sion. ACT Msc S'nc '55 »974.
7. Mac Itapril. *A. et tL* Tmaat of hypeF- teraaor Oomime Sr Wsc J3: iSl- «1. T979
8. *Nayier W.G. et at.* Effect of a new nyper- tensive drug St- 155 on the systemic circulation Am Heart J 72: 7&*-7TO, Dec. 1966.
9. Safar. W. ef ai. Anti-hypertensive effect of *Clonidine* and sah: depletion in severe hy- oertensjor Clinical and haemodynamic study. Eur J Clin Pharmacol 5: 203-209. 1973.
10. *Bradfor HU.* A Principios de Estadísticas Medicas Buenos Aires. 2da. Edición. B Ateneo 1958
11. *%4sñai,<çj. R P. Jiménez.* Método simple para determinar os adaram^entos de PALH- y de creatinina mtciendo solamente las concentraciones plasmáticas 1er Congreso Nacional Nef*ouro4ógjico La Habana, seotiem- bre. 1975.
12. *Ivescer. RJ>.* The normal sodiolippuran in •Bnogram En Blaofox VID Ed. Evaluation of -enal function and disease with raefio- nudeides. 3asd. J. Karge!. Cap. 5: 71-74. 1972.
13. *Suarez. L* Valor del s*xfoo dietst.ee. y de tes meçtçiones de fa perfusxm renal en la ljpertenswn arteria» esencsaj. Importancia del -enoyama Tes« de grado. **Especsalts-**