



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

Secretaría de  
**SALUD**  
ISSEA



**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES  
HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO**

**TESIS**

***EFICACIA DE EL USO DE TIAZIDAS ASOCIADO CON I.E.C.A.S, VERSUS  
CALCIO ANTAGONISTAS ASOCIADOS CON TIAZIDAS, EN PACIENTE  
HIPERTENSOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA  
INTERNA DEL HGTM***

**PRESENTA:**

**Luis Alfonso Rodríguez Flores**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA**

**ASESOR (ES)**

**DR. JOSÉ REFUGIO REYES DE LIRA**

**DR. FRANCISCO JAVIER SERNA VELA**

**Aguascalientes, Ags, Enero, 2013**

### COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

Aguascalientes, Ags, 22 de Noviembre de 2012

#### A quien corresponda:

El comité estatal de investigación en salud, basado en los estatutos contenidos en el manual de investigación en salud, ha tenido a bien revisar el protocolo de investigación intitulado **“Eficacia clínica del uso de Tiazidas asociados con IECAS vs Clacioantagonistas asociados con Tiazidas en pacientes hipertensos de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Tercer Milenio.”**

Otorgando el Dictamen de **“ACEPTADO”** número de registro: **2ISSEA-39/12**

Investigador (s) de proyecto:  
**Dr. Luis Alfonso Rodríguez Flores**

Investigador principal (es) y Asesor (es) del proyecto:  
**Dr. José Refugio Reyes de Lira, Dr. Israel Gutiérrez Mendoza MCM**

Lugar de desarrollo de la Investigación:  
**Hospital General Tercer Milenio**

Clasificación:  
**Trabajo de Investigación Tesis de Especialidad**

Esperando que este proyecto de investigación redunde en beneficio a nuestra población, nos ponemos a sus órdenes.

#### ATENTAMENTE

**Dr. Israel Gutiérrez Mendoza**  
**Secretario Técnico**

C.c.p.- Archivo.



UNIDAD  
DE INVESTIGACION  
EN SALUD



[www.aguascalientes.gob.mx](http://www.aguascalientes.gob.mx)  
Margil de Jesús No. 1501 Fracc. Las Arboledas.  
Aguascalientes, Ags.C.P. 20020 | Tel: 910 79 00 |



Secretaría de  
**SALUD**  
ISSEA



AÑOS  
1912-2012

CARTA DE ACEPTACION DE IMPRESIÓN DE TESIS

Tesis para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA DEL ADULTO

Título de la Tesis:

“EFICACIA CLINICA DE EL USO DE TIAZIDAS ASOCIADOS CON I.E.C.A.S. VERSUS CALCIOANTAGONISTAS ASOCIADOS CON TIAZIDAS , EN PACIENTES HIPERTENSOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HGTM ”

Presenta:

Dr. Luis Alfonso Rodríguez Flores

Residente de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Integrada del Adulto Mayor

Dr José Malrubio Quintero Robles

Médico especialista en Otorrinolaringología  
Jefe de Enseñanza, Capacitación e investigación del  
Hospital General Tercer Milenio

Dra Concepción González Cruz

Médico Especialista en Medicina Interna  
Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Integrada del H G  
T M

Dr Jose Refugio Reyes de Lira

Médico Especialista de Medicina Interna  
Médico Adscrito del Servicio de Medicina Interna

Dr Francisco Javier Serna Vela.

Investigador Titular del ISSEA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

LUIS ALFONSO RODRÍGUEZ FLORES  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“EFICACIA DE EL USO DE TIAZIDAS ASOCIADO CON I.E.C.A.S, VERSUS CALCIO ANTAGONISTAS ASOCIADOS CON TIAZIDAS, EN PACIENTES HIPERTENSOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HGTM”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Integrada**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 22 de Enero de 2013.

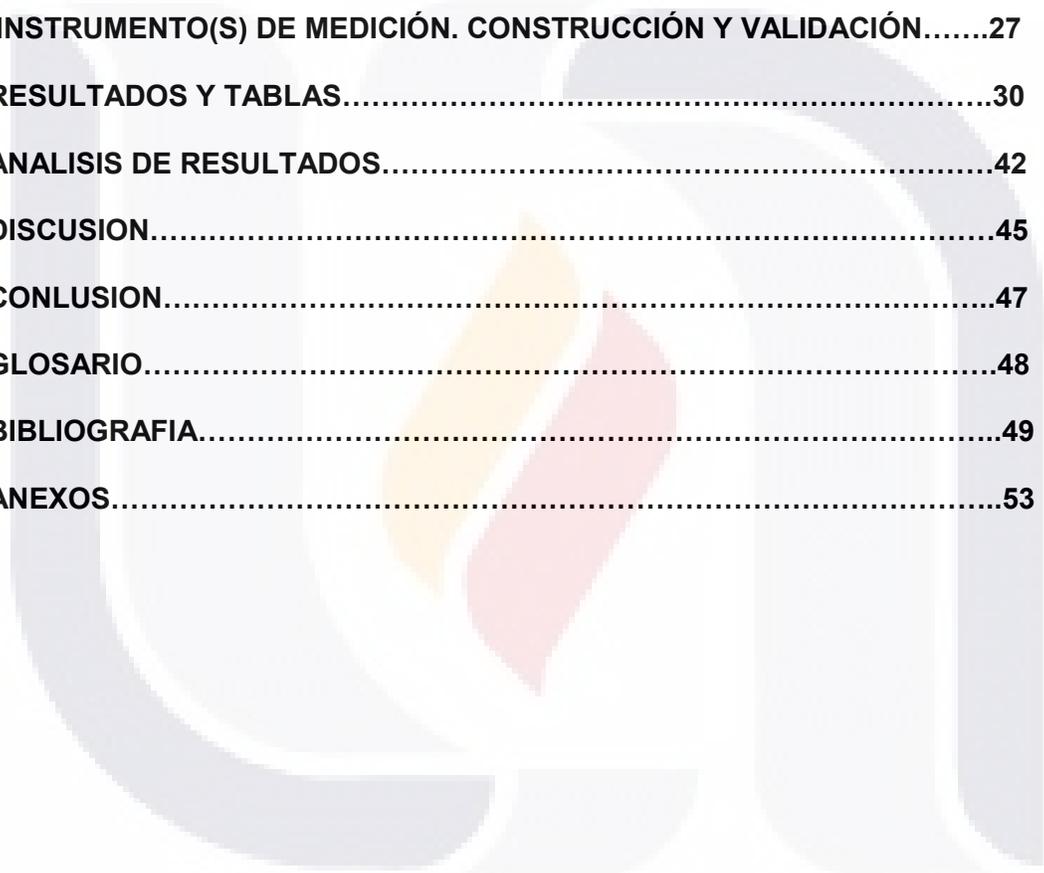
**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo

## INDICE GENERAL

	PAG
1.-INTRODUCCION.....	3
2.-MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6
2.1-FACTORES DE RIESGO.....	6
2.2.-DIAGNOSTICO.....	7
2.3.-CUADRO CLINICO.....	8
2.3.-TRATAMIENTO Y CONTROL.....	8
3.-EVIDENCIA CLINICA DEL USO Y EFICACIA DE TIAZIDAS MAS IECAS,CALCIOANTAGONISTAS ASOCIADOS CON OTROS ANTIHIPERTENSIVOS.....	8
3.1.-EVIDENCIA DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL.....	9
3.2.-EVIDENCIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	9
3.3 EFICACIA DE ASOCIACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVA PARA AFECCIÓN RENAL .....	10
4.-HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y DIABETES MELLITUS.....	11
5.-EVIDENCIA CLINICA DE TIAZIDAS.....	11
6.- EVIDENCIA CLÍNICA DEL USO DE CALCIO ANTAGONISTAS.....	18
7.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	20
8.-OBJETIVOS.....	22
8.1.-OBJETIVO GENERAL.....	22

8.2.-OBJETIVO SECUNDARIO.....	22
9.-HIPOTESIS.....	23
10.-METODOLOGIA.....	23
11.-LOGISTICA.....	26
12-. ANALISIS DE DATOS O ESTADISTICO.....	27
13.- INSTRUMENTO(S) DE MEDICIÓN. CONSTRUCCIÓN Y VALIDACIÓN.....	27
14.-RESULTADOS Y TABLAS.....	30
15.-ANALISIS DE RESULTADOS.....	42
16.-DISCUSION.....	45
17.-CONLUSION.....	47
18.-GLOSARIO.....	48
19.-BIBLIOGRAFIA.....	49
20.-ANEXOS.....	53



<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>PAG</b>
1.-DESCRIPCIONES GENERALES.....	30
2.-DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS.....	30
3.-DISTRIBUCIÓN DE POBLACION Y GRUPO DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.....	31
4.- CONTROL DE TENSIÓN ARTERIAL POR GRUPOS DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS.....	31
5.-DISTRIBUCION GLOBAL DE ANTIHIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS.....	32
6.-ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS).....	33
7.- CAPTOPRIL /HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS).....	33
8.-ENALAPRIL/CLORTALIDONA (DOSIS).....	34
9.-CAPTOPRIL/CLORTALIDONA(DOSIS).....	34
10.-NIFEDIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA(DOSIS).....	34
11.--AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS).....	35
12.- AMLODIPINO/CLORTALIDONA (DOSIS).....	35
13.- PATOLOGIAS COMORBIDAS.....	35
14.- TABAQUISMO.....	36
15.-DISLIPIDEMIA.....	36
16.-DIABETES MELLITUS.....	37
17.- EFICACIA ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA.....	37
18.- EFICACIA DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA.....	38
19.- EFICACIA ENALAPRIL/CLORTALIDONA.....	38
20.- EFICACIA DE CAPTOPRIL/CLORTALIDONA.....	39
21.-EFICACIA DE NIFEDIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA.....	39
21.-EFICACIA AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA.....	40

22.-EFICACIA AMLODIPINO/CLORTALIDONA.....41  
23.-CONTROL DE TIEMPO DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA EXTERNA.....42



**Agradecimientos:**

*A mi Padre: (Luis Rodríguez Gaytán) por el apoyo que siempre me ha brindado y por ser esa persona que creer en mí y estar orgulloso de mi.*

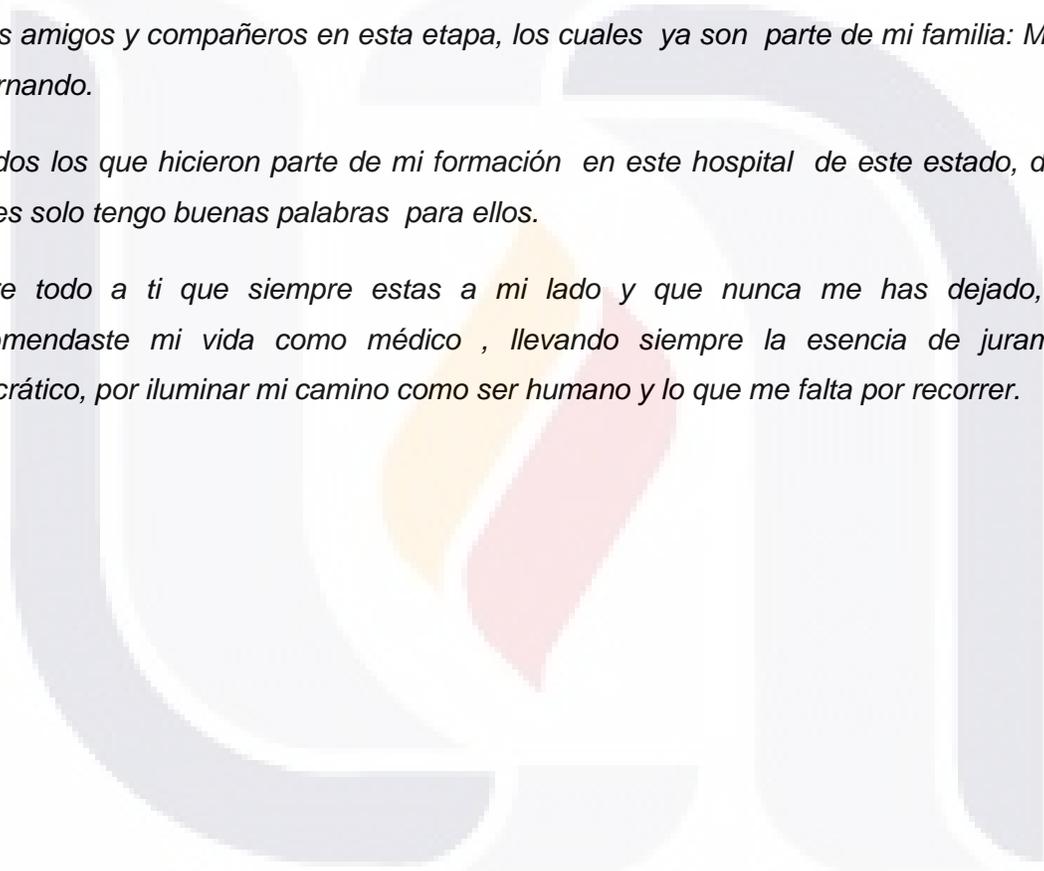
*A mi Madre y Hermanos: (Martha Flores, Néstor, Erick) por estar a mi lado apoyarme a lo largo de mi estudiar medico.*

*A mis maestros los medico adscritos del servicio de medicina interna, por la enseñanza que me brindaron así como su amistad y su confianza.*

*A mis amigos y compañeros en esta etapa, los cuales ya son parte de mi familia: Miriam y Fernando.*

*A todos los que hicieron parte de mi formación en este hospital de este estado, de los cuales solo tengo buenas palabras para ellos.*

*Sobre todo a ti que siempre estas a mi lado y que nunca me has dejado, que encomendaste mi vida como médico , llevando siempre la esencia de juramento hipocrático, por iluminar mi camino como ser humano y lo que me falta por recorrer.*



### **Dedicatorias:**

*A mis padres, hermanos, los cuales, fueron fundamentales para que esta etapa en mi formación y trabajo fueran posibles.*

*A mis maestros , los médicos adscritos al servicio de medicina interna (Dra.Nadia Huitron, Dr. Tello, Dra.Orona, Dra.Gonzalez, Dra.Breton, Dr. Reyes ,Dr.Arroyo ,Dr.Flores Parkman ,Dr,Alvizo, Dr.Avalos, Dr.Tapia, Dr.Jorge Fernando Topete, Dr,Delgado ,Dra,Blanca de la Rosa. Asi como otros maestros los cuales se encuentran en rotaciones externas, Dr. Luis Rodríguez, Dr. Eugenio Aguilar, Dra. Martínez, Dr. Márquez, Dr.Aguayo, Dr. Gamboa, los cuales aunque no son médicos de medicina integrada, con su entusiasmo y enseñanzas hacen que esta especialidad sea mejor.*

*A mi novia, compañera y amiga Rosario, por el apoyo incondicional durante 2 años, amigos Fernando Flores, Miriam Colorado. Los cuales son considerados mi familia, y una vez a ti que continuas ayudándome e iluminándome y que se que lo estás haciendo bendiciéndome.*

*Y a todo el personal de enfermería, intendencia, trabajo social, que en conjunto somos uno para llegar a un fin común, por lo que los médicos siempre estamos ahí que es el bienestar del paciente.*

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial sistémica (HAS) es de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México ya que afecta al 30.8 % de la población de entre 20 a 69 años de edad

### MATERIAL Y METODOS

Este estudio es Observacional, Retrospectivo y Comparativo, con expedientes de pacientes que padecen hipertensión arterial sistémica que acudieron a consulta de medicina interna con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica que se encontraban con el tratamiento con tiazidas asociados a I.E.C.A.S, versus Calcioantagonistas asociados a tiazidas

### RESULTADOS

La muestra obtenida fueron 99 expedientes de pacientes que se encontraban bajo dichos antihipertensivos , La eficacia que reporto en comparación de ambos grupos fue la siguiente: en el grupo de IECAS mas tiazidas se encontraron 31 expedientes de pacientes en control y 18 no controlados, en el grupo de calcioantagonistas 31 controlados y 19 no controlados con una  $p= 0.531$ , en donde no hubo alguna significancia entre dar tratamiento con un grupo versus el otro

### CONCLUSION Y DISCUSIÓN

En 2 diferentes estudios como (CAPPP,ACOMPLISH,) donde los resultados son similares al estudio realizado , con el grupo de antihipertensivos citados El estudio que se realizo en donde no hubo diferencia significativa estadística , sabemos que tiene menos peso, que los estudios prospectivos, sin embargo al comparar con la literatura mundial de estudios similares, encontramos que existe conclusiones parecidas en los resultados, comparados con nuestro estudios, por lo que sugerimos en base a los resultados usar como antihipertensivos de primera línea la combinación de I.E.C.A.S mas tiazidas por su eficacia así como bajo costo ,accesibilidad

# **EFFECTIVENESS OF THE ASSOCIATED THIAZIDES WITH A.C.E.I., CALCIUM ANTAGONISTS VERSUS THIAZIDE ASSOCIATES, IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ATTENDING THE OUTPATIENT INTERNAL MEDICINE HGTM , AGUASCALIENTES STATE**

---

## **ABSTRACT**

Systemic hypertension (SH) is the most prevalent chronic diseases in Mexico because it affects 30.8% of the population aged 20 to 69 years old

## **MATERIAL AND METHODS**

This study is an observational, retrospective, comparative study, the location of development in the general hospital of the third millennium health secretary Aguascalientes State, Records of patients with hypertension who attended the clinic of internal medicine at Hospital Third Millennium. Records of patients with a diagnosis of hypertension who were with thiazide therapy associated with ACE inhibitors. Records of patients with a diagnosis of hypertension who were treated with thiazides associated with calcium

## **RESULTS**

the sample obtained were 99 cases of patients were under antihypertensive these, 49 patient records are handled with inhibitors of angiotensin-converting enzyme more thiazide, the second group was compared were 50 cases of patients who were treated with calcium more thiazide, the duration of hypertension was 7 years follow-up time in the outpatient internal medicine was 8 months with a value of  $P = 0.036$ .

## **DISCUSSION**

In various studies as Project 2 (CAPPP, accomplish,) as a group to administer medicine there was no variation in blood pressure control

## **CONCLUSION**

The study was conducted in which there was no statistically significant difference, we know that you are underweight, prospective studies, however when compared to the world literature of similar studies, we found that there similar conclusions on the results, compared with our studies, therefore suggest based on the results used as first line antihypertensives the combination of ACE inhibitors but their effectiveness thiazides and low cost, accessibility

## 1.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en el continente americano, además de ser una causa común de discapacidad, muerte prematura y altos costos para su prevención, control, y tratamiento de sus complicaciones, por lo que representa un reto para la salud pública del país.

La Organización Panamericana de la Salud estima que durante los próximos diez años ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en América, de las cuales 2.4 millones pueden ser atribuidas a la hipertensión arterial, componente importante del riesgo cardiovascular.

La Hipertensión arterial sistémica (HAS) es de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México ya que afecta al 30.8 % de la población de entre 20 a 69 años de edad.

A pesar de la facilidad que se tiene para el diagnóstico de esta enfermedad, cerca del 60 % de los individuos afectados lo ignoran y de los que reciben tratamiento, sólo un mínimo porcentaje están en control. Es un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y renales, la mortalidad por estas complicaciones ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas.<sup>1</sup>

El objetivo del tratamiento tiene como propósito evitar el avance de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mantener una adecuada calidad de vida y reducir la mortalidad por esta causa.

La terapéutica que se maneja para llegar al objetivo terapéutico va desde tratamiento no farmacológico el cual tiene un peso muy importante como prevención primaria, y lo más importante el impacto económico. La actividad física, la disminución o el porcentaje de consumo de NaCl (cloruro de sodio), el cese del consumo de alcohol, cese del tabaquismo y una dieta con una adecuada ingestión de potasio son medidas que se llevan a cabo iniciales, al tener fracaso a estas medidas, el tratamiento farmacológico es el siguiente paso, dentro de este conjunto de antihipertensivos hay varios grupos (natriuréticos, calcio-antagonistas, I.E.C.A (Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina), A.R.A II, (antagonistas de los receptores de angiotensina II), entre otros, nosotros nos centraremos en el estudio de los natriuréticos, en especial las tiazidas en este grupo se encuentra la clortalidona y la hidroclorotiazida, se pueden utilizar en la

mayoría de los pacientes, solas o combinadas, comparando la eficacia con calcioantagonistas más tiazidas.

El estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) concluyeron que los diuréticos tiazídicos son iguales o superiores a otros fármacos antihipertensivos en la reducción de eventos cardiovasculares.<sup>2</sup>

En el JNC7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) recomienda el uso de diuréticos tiazídicos como tratamiento farmacológico inicial para la mayoría de los pacientes con hipertensión no complicada.<sup>3</sup>

En el Captopril Prevention Project (CAPPP) se aleatorizó a más de 10.000 hipertensos a iniciar el tratamiento con captopril o beta bloqueadores con o sin adición de un diurético tiazídico. Con un control de presión similar y tras más de 6 años de seguimiento medio no se observaron diferencias significativas en los principales objetivos del estudio. En esta misma línea se inscriben los resultados del Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (STOP-2), donde una estrategia basada en bloqueadores beta o diuréticos tiazídicos se acompañó de una protección cardiovascular similar a la lograda por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del calcio. En el estudio Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) tampoco se observaron diferencias significativas en los diferentes objetivos cardiovasculares del estudio entre una estrategia terapéutica basada en un antagonista del calcio dihidropiridínico de liberación sostenida (nifedipino GITS) o en una combinación de 2 diuréticos (tiazida más amilorida). Al igual que en los 2 estudios previos no se observaron diferencias significativas en el control de la presión arterial entre ambas modalidades de tratamiento, aunque merece destacarse el importante efecto hipotensor logrado en monoterapia en ambos brazos de tratamiento, significativamente mayor al observado en los 2 estudios previos. Esto nos indica que con independencia del valor de la Presión arterial inicial y final, la protección cardiovascular del hipertenso depende de la eficacia hipotensora<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta los antecedentes literarios, lo que pretendemos investigar qué grupo de pacientes se encuentran en mejor control en sus cifras tensiionales ya sea los que se encuentran en tratamiento con tiazidicos más IECA, versus otro calcioantagonista más tiazida, partiendo del argumento que las tiazidas es un medicamento de primera línea para el tratamiento antihipertensivo, y que el efecto antihipertensivo es más eficaz asociado con IECA para el adecuado control

de tensión arterial que esto tendrá como consecuencia , la limitación de eventos cerebro vasculares las cuales son de relevancia en el sistema de salud nacional .



## 2.- MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente en el mundo, que es especialmente abrumador en los países de bajos y medianos ingresos. Informes recientes de la OMS y del Banco Mundial destacan la importancia de las enfermedades crónicas tales como la hipertensión, como obstáculo al logro de un buen estado de salud.<sup>5</sup>

Se estima que a nivel mundial hay cerca de 1,000 millones de personas que padecen hipertensión arterial sistémica (HTA), afectando 1 de 4 adultos mayores de 18 años en la población de estados unidos americanos , en 1994 se estimaba 50 millones de personas con HTA, sin embargo datos que aporta el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) , aumento la prevalencia 31.3 % , Kearney y colaboradores para el Instituto Nacional del corazón y pulmón (NHLBINIH), después de revisar y agrupar por regiones los diferentes reportes de diferentes países se estima que en el año 2000 un 26.4 % de la población mundial tenía HTA, afectando a ambos géneros en forma muy similar y se espera que para el año 2025 el 29.2 % de la población mundial tendrá HTA lo que significara un incremento del 60.0 % de personas con HTA <sup>6</sup> .

La prevalencia en México de la hipertensión Arterial en la población de 20 años y mas de un tercio de esa población de 20 años y más es de un tercio de esa población (30.8%), cuatro puntos porcentuales más que en 1993 y sin cambios significativos de 2000 a 2005.<sup>6</sup>

El cambio porcentual fue ligeramente mayor en mujeres (25.1 a 30.6%) respecto a hombres (28.5 a 31.5%) en todo el periodo. En el transcurso de los años se ha visto un incremento importante en los casos nuevos de hipertensión y diabetes reportados en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del año 2000 al 2011 incrementándose un 40 % en los casos de HTA <sup>7</sup>.

### 2.1. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo son aquellas variables de origen Biológico, Físico, Químico, Psicológico, Social, Cultural, etc. Que influyen más frecuentemente en los futuros candidatos a presentar enfermedad. La observación en los resultados de los estudios epidemiológicos permitió la identificación de los factores de riesgo. La posibilidad de que una persona desarrolle presión alta se le conoce como factor de riesgo y el conocimiento de éste o estos factores de riesgo son claves para

prevención, manejo y control de la hipertensión arterial. Es la educación sobre la prevención y control de la hipertensión, mediante estas acciones se incrementará la conciencia pública así como el número de educadores sobre el tratamiento y prevención de la hipertensión. Para tener éxito se tiene que educar al paciente y es la enseñanza. Dentro de estos factores se clasifican en modificable y no modificables.<sup>34</sup>

Dentro de los modificables la obesidad se tiene que favorecer una educación para el control de peso. Disminuir el consumo de sodio a menos de 100 mmol/día (6 g de NaCl ). Practicar en forma regular el ejercicio físico de tipo aeróbico de 30 a 40 minutos/día la mayor parte de la semana. Suspender el uso del tabaco. Reducir la ingesta de grasa poliinsaturada y de alimentos ricos en colesterol.

El consumo de alcohol puede producir una elevación aguda de la presión arterial mediada por activación simpática central cuando se consume en forma repetida y puede provocar una elevación persistente de la misma. Si se limita el consumo de alcohol, no se produce una elevación de la presión arterial y pueden mejorar el nivel de colesterol de HDL.

La inactividad física, el aumento de la ingesta de sodio, así como la disminución de ingesta de potasio, el uso de tabaquismo son unos factores que se agregan.

No modificables como antecedentes de historia familiar de hipertensión arterial sistémica, el sexo El ser varón es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. Entre los 35 y 40 años se tiene una mortalidad por esta enfermedad de cuatro a cinco veces más que en la mujer, la raza Estudios longitudinales han demostrado que la raza negra es la de mayor incidencia, pero actualmente por los cambios en el ritmo de vida y la no modificación de los factores de riesgo está aumentando la incidencia en las demás etnias.<sup>35</sup>

## **2.2 DIAGNOSTICO**

El paciente con sospecha de HTA en el examen de detección deberá acudir a conformación diagnosticada sin medicación antihipertensiva y sin cursar alguna enfermedad aguda. Se considera que una persona tiene HTA si la presión arterial se encuentra mayor de 140/90, el diagnostico se basa en el promedio de por lo menos tres mediciones realizadas en intervalos de tres a cinco minutos dos semanas después de la detección inicial, con cifras igual o superior a las consideradas en la definición de Hipertensión Arterial Sistémica, cuando la

presión arterial sistólica y diastólica se ubican en diferentes etapas de HTA se utilizara el valor más alto para clasificarlo. Los individuos de presión arterial óptima o normal serán estimulados para mantener estilos de vida saludables .Aquello pacientes con presión arterial fronteras serán enviados a recibir tratamiento conductual con el fin de reducir los niveles de presión arterial optimo.

## **2.3 CUADRO CLÍNICO**

La mayoría asintomáticos. Los síntomas más frecuentemente reportados son: ansiedad, fatiga, cefalea y epistaxis. Los hallazgos en daño a órganos blanco son disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y nicturia; pueden orientar a afección cardiaca y/o renal tempranas. La exploración física puede ser normal. Se debe explorar intencionadamente fondo de ojo, pulsos periféricos y área cardiaca en busca de signos de complicaciones o de alteraciones que sugieran causas de Hipertensión arterial sistémica secundaria.

## **2.4 TRATAMIENTO Y CONTROL**

El plan de tratamiento depende del riesgo de cada paciente. No se tratan las cifras de presión arterial por ellas mismas, se tratan las cifras de presión arterial por ellas mismas, se trata el riesgo que depende los niveles de presión arterial y de su asociación con otros factores de riesgo (sobrepeso/obesidad, tabaquismo), con otras comorbilidades(diabetes, dislipidemia, enfermedad renal o cardiaca) o con marcadores de riesgo (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, identificación de aterosclerosis asintomática.

El tratamiento farmacológico se indica de primera intención a los pacientes con riesgo alto y muy alto , así como aquellos con riesgo bajo o moderado que no hayan logrado la meta con tratamiento conductual .Dentro de los fármacos que se da para el tratamiento inicial son los natriuréticos, calcioantagonistas, I.E.C.A, ARAll, en este estudio se realizara el desarrollo de las propiedades farmacológico de las Tiazidas

### **3. EVIDENCIA CLÍNICA DEL USO Y EFICACIA DE TIAZIDAS ASOCIADOS CON I.E.C.A.S, CALCIOANTAGONISTAS ASOCIADOS CON OTROS ANTIHIPERTENSIVOS .**

Diversos estudios han comparado en los últimos años el efecto del tratamiento antihipertensivo con diuréticos y/o bloqueadores beta frente a una estrategia basada en antagonistas del calcio e IECA. Los estudios CAPPP (IECA frente a bloqueador beta/diurético), INSIGHT (nifedipino GITS frente a hidroclorotiazida más amilorida), NORDIL (diltiazem frente a bloqueador beta/diurético) y STOP-2 (IECA frente a antagonista del calcio dihidropiridínico frente a bloqueador beta/diurético) son los principales que han analizado la influencia pronóstica de estas distintas intervenciones terapéuticas.

En general no se observaron diferencias significativas en los objetivos principales de los estudios (mortalidad y complicaciones cardiovasculares mayores) y se sugiere que en la HTA lo importante es que disminuya la presión arterial y no tanto el antihipertensivo empleado. Por otro lado, teniendo en cuenta que en todos los estudios una proporción significativa de los hipertensos tratados mantenía, durante el seguimiento, valores de presión arterial en el rango de la HTA, podría sugerirse también que cuando la presión está elevada lo más importante es reducirla, y se especula que con valores de presión arterial cercanos a la normotensión o en hipertensos de alto riesgo (diabéticos o con lesión de órgano diana) algún grupo terapéutico podría ejercer una mayor protección cardiovascular, en particular los grupos farmacológicos que bloquean el sistema renina-angiotensina, como sugieren los resultados de los estudios HOPE18, MICRO-HOPE, IDNT, IRMA II, RENAL y LIFE que, aunque no todos son estudios de HTA, ofrecen una sólida base para la recomendación en la práctica clínica <sup>8-9</sup>

#### **3.1. EVIDENCIA EN ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR**

Los resultados de los estudios HOPE y PROGRESS sugieren que los IECA deberían incluirse en la estrategia terapéutica de pacientes que han presentado un ictus. En el estudio HOPE se incluyó a un grupo de pacientes con ictus y, aunque el diseño del estudio no permite obtener conclusiones definitivas en este grupo de pacientes, sus resultados sugieren que el ramipril podría ser de utilidad en este grupo de pacientes. Los resultados del estudio PROGRESS indican que la combinación de un IECA (perindopril) y un diurético (indapamida) reduce el riesgo

de complicaciones cardiovasculares en pacientes con ictus. Este beneficio parece muy dependiente del efecto antihipertensivo de la combinación.<sup>10</sup>

### **3.2 EVIDENCIA EN INSUFICIENCIA CARDIACA**

Los IECA deben incluirse, salvo contraindicaciones formales, en la estrategia terapéutica de aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda y con los diferentes grados de severidad de la insuficiencia cardíaca. Según los resultados de los estudios ELITE II y Val-HeFT, los pacientes con contraindicaciones o efectos adversos a los IECA (en especial tos seca) deben ser tratados con un ARA II; la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide debe reservarse para el grupo de pacientes que no pueda recibir ni un IECA ni un ARA II. Los resultados de los estudios CAPRICORN, CIBIS II, MERIT-HF y COPERNICUS indican que los beta bloqueadores deben asociarse a IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.<sup>11</sup>

Los resultados del estudio Val-HeFT sugieren que los pacientes tratados con IECA en los que no es posible asociar un bloqueador beta deberían recibir un ARA II32. Por otro lado, los resultados del estudio RALES indican que los pacientes con insuficiencia cardíaca grave tratados con IECA deben recibir una dosis baja de espironolactona (25-50 mg/día).

En los pacientes en los que el tratamiento con IECA y bloqueador beta no logra un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg) podría asociarse amlodipino o felodipino, ya que han demostrado un efecto neutro sobre la mortalidad. Los hipertensos con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada representan una importante proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque hasta la actualidad no disponemos de estudios pronósticos que nos indiquen cómo tratarlos, optimizar el tratamiento diurético evitando la sobre diuresis, llevar a cabo un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg), mantener el ritmo sinusal, «bradicardizar» al paciente con bloqueadores beta o antagonistas del calcio «bradicardizantes» (verapamilo o diltiazem) y lograr la regresión de la hipertrofia-fibrosis miocárdica con IECA o ARA II constituyen las bases de su tratamiento. Estudios actualmente en curso aportarán una importante información para indicar el correcto tratamiento de estos pacientes.

### **3.3 EFICACIA DE ASOCIACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVA PARA AFECCIÓN RENAL**

Los resultados del estudio MICRO-HOPE con ramipril y los estudios con ARA II (RENAAL, IDNT e IRMA II) ofrecen una extraordinaria evidencia para incluir un IECA o ARA II en la estrategia terapéutica de pacientes diabéticos con afección renal (microalbuminuria y proteinuria). Existen datos que demuestran la utilidad de la combinación IECA-ARA II en la protección renal. La eficacia de la combinación de ambos fármacos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en diferentes situaciones clínicas se está analizando actualmente en diversos estudios, algunos aún en curso, como el ONTARGET, y otros recientemente finalizados, como el VALIANT. Se puede considerar que los diuréticos, los antagonistas del calcio e incluso los beta bloqueadores constituyen buenas alternativas de asociación.<sup>12</sup>

### **4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS**

Los resultados del estudio INSIGHT indican que el tratamiento con un antagonista del calcio dihidropiridínico de liberación sostenida (nifedipino GITS) se acompañó de una menor proporción de casos nuevos de diabetes que el tratamiento diurético. También los IECA (estudio HOPE) y los ARA II (estudio LIFE) han demostrado su capacidad de prevenir la aparición de diabetes de nuevo diagnóstico. El reciente informe de la ADA ha reducido el objetivo de presión arterial en la diabetes, y lo ha establecido en < 130/80 mmHg para la población general de pacientes con diabetes.

Como ya hemos comentado, los resultados del estudio MICRO-HOPE con ramipril y los estudios con ARA II (RENAAL con losartán en diabéticos con nefropatía e IDNT e IRMA II con irbesartán en diabéticos con nefropatía y microalbuminuria, respectivamente) nos han aportado un conjunto de datos que sugieren que el tratamiento con uno de estos compuestos debería presidir la estrategia terapéutica de diabéticos en general y con HTA en particular.

Los estudios con ARA II han demostrado de forma concluyente que estos compuestos retrasan la evolución del deterioro renal de forma independiente a su efecto antihipertensivo. En este sentido, las recientes recomendaciones de la ADA establecen que los ARA II deberían considerarse la primera alternativa terapéutica

para los hipertensos diabéticos tipo 2 con enfermedad renal (microalbuminuria y proteinuria). Este tratamiento debe englobarse dentro de un enfoque multifactorial del tratamiento del diabético, en el que el control glucémico y de los lípidos plasmáticos representan otros principales elementos terapéuticos.<sup>13</sup>

## 5. EVIDENCIA CLÍNICA DEL USO DE TIAZIDICOS

El descubrimiento de los diuréticos tiazídicos desde 1957, considerados como fármacos anihipertensivos eficaces en la disminución de cifras de tensiones arteriales, en la actualidad es considerada como herramienta fundamental para el paciente que padece hipertensión arterial sistémica. Diversos estudios multicéntricos recomiendan que el uso de diuréticos como fármacos de primera línea.

El tratamiento farmacológico de la HTA con tiazidas, ha demostrado su beneficio en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular a través de ensayos clínicos aleatorizados, frente a placebo recogidos en diferentes meta-análisis. El beneficio del tratamiento es Porcentaje de prescripción, de diuréticos tiazídicos, solos o en asociación, frente al total de antihipertensivos. Consistente en adultos jóvenes y ancianos, hombres y mujeres e HTA sistólica aislada. La efectividad de los diuréticos tiazídicos como tratamiento inicial de la HTA se determina a través del elevado número de ensayos clínicos aleatorizados que además permiten estimar la efectividad en función de la dosis de inicio. A dosis bajas, los diuréticos reducen la incidencia de Accidentes cerebros vasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, mortalidad total y mortalidad cardiovascular

En una revisión sistemática del año 1999, que realiza un meta-análisis de 5 Ensayos clínicos aleatorizados (20.000 pacientes) comparativos de diuréticos y beta bloqueantes, no se observaron diferencias en la reducción de morbimortalidad entre ambos grupos de fármacos en hipertensos de 65 – 74 años sin tratamiento farmacológico previo. Los diuréticos fueron ligeramente más eficaces en la reducción de eventos vasculares cerebrales y de eventos cardiovasculares y gozaron de mejor tolerancia. En varones hipertensos (estadio 1 y 2) menores de 65 años, los  $\beta$ -bloqueantes presentaron eficacia similar a diuréticos.<sup>14</sup>

En el estudio ALLHAT guiaron las recomendaciones del JNC-7 publicados en el año 2003. Se recomendó diuréticos tipo tiazidas como primera elección para hipertensos no complicados, ya sea solos o en combinación con beta-bloqueadores, IECA, ARA II o bloqueadores de canales de calcio. Sugirieron el uso

de los otros agentes cuando los diuréticos estaban contraindicados o cuando había condiciones específicas para el uso de estos agentes. Asimismo, indicaron comenzar con dos drogas cuando la presión sistólica estuviera encima de 20 mmHg o la presión diastólica encima de 10 mmHg de la meta. Dentro de los puntos comentados en dicho estudio es la disminución de complicaciones cardiovasculares (cardiopatía isquémica ,enfermedad cerebro-vasculares) con la administración de clortalidona comparado con amlodipino ,lisinopril asi como la doxazosina , en donde concluyeron que la administración de tiazidico era igual de efectiva que el tratamiento con los antihipertensivos mencionados , corrobora también la mención de que las tiazidas son el fármaco de primera línea en el tratamiento antihipertensivo ,

Un subestudio del ALLHAT revela que no se producen diferencias significativas en cuanto a enfermedad renal terminal en los tratados inicialmente con clortalidona, lisinopril o amlodipino, ni siquiera entre aquellos pacientes con dato basal de filtrado glomerular disminuido de manera importante. Tampoco en los pacientes diabéticos hubo diferencias significativas en esta variable.<sup>15</sup>

Otro subanálisis del ALLHAT en pacientes diabéticos y prediabéticos, confirmó que ni lisinopril ni amlodipino fueron superiores a clortalidona en la prevención de ningún tipo de acontecimiento cardiovascular. Antes al contrario, el riesgo de insuficiencia cardiaca fue superior en los tratados con amlodipino o lisinopril, versus clortalidona (RR=1.39 y 1.15 respectivamente).<sup>16</sup>

La polémica que existe si los diuréticos son los fármacos de primera elección según el JNC-7 , European Society of Hypertension Society –europea de cardiología (ESH-ESC), han llegado a la conclusión que el efecto preventivo para complicaciones cardiovasculares es altamente benéfico , e incluso la accesibilidad es mucho mayor que otros antihipertensivos .

El estudio VALUE apoya las conclusiones que se han comentado y ha formulados que la reducción en tiempo no mayor de 6 meses el control de la presión sistólica (<140 mmHg) reduce significativamente la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con alto riesgo <sup>17</sup>

En pacientes con HTA sistólica aislada, los diuréticos tiazídicos redujeron la morbilidad cardiovascular. La incidencia de hipopotasemia a dosis recomendadas fue baja, sin embargo un análisis posterior del estudio sugirió que en los pacientes que desarrollan hipopotasemia no disminuye el riesgo cardiovascular. La extensión

de este estudio), confirma que en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada, la terapia escalonada iniciada con clortalidona a 12.5-25 mg/día, reduce la mortalidad cardiovascular a largo plazo (14.3 años). El mismo beneficio se observó en los pacientes que eran diabéticos al inicio o la desarrollaron durante el tratamiento.<sup>18</sup>

En un meta-análisis posterior que comparó la eficacia de diversos antihipertensivos ( $\beta$ -bloqueantes, IECA, antagonistas del calcio, alfabloqueantes y ARAll) utilizados como tratamiento de primera línea, se demostró que no existía superioridad significativa de ninguno de los tratamientos sobre los diuréticos a bajas dosis en ninguna de las variables analizadas (morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas), mientras que sí existen ventajas favorables a diuréticos en variables concretas (insuficiencia cardiaca frente a IECAs, calcio antagonistas y doxazosina).<sup>19</sup>

El estudio ASCOT-BPLA comparó, de manera abierta, una estrategia basada en amlodipino al que se añadió lisinopriilo en caso necesario, frente a atenolol al que se añadía bendroflumetiazida si era necesario. No halló diferencias significativas en la variable principal (enfermedad coronaria mortal o no), pero sí en algunas variables secundarias evento vascular cerebral a favor del grupo del amlodipino. Dada algunas limitaciones del estudio (abierto, diferentes niveles de TA alcanzados) y que no comparaba directamente una tiazida como primer escalón, no parece que este estudio contradiga las evidencias en favor de las tiazidas.<sup>20</sup>

Las principales recomendaciones sobre tratamiento de la HTA continúan proponiendo los diuréticos tiazídicos como el tratamiento de primera línea en la terapia antihipertensiva al tratarse de los fármacos antihipertensivos de los que se dispone de mayor y mejor respaldo de evidencias sobre efectividad, se asocian a un buen perfil de seguridad y son muy económicas. Hay consenso igualmente en que si no hay contraindicación a su uso (intolerancia, hipersensibilidad o gota) todo hipertenso que requiera tratamiento debe incluir una tiazida cualquiera que sea su régimen terapéutico.<sup>21</sup>

Los datos de los estudios clínicos indican que los diuréticos son generalmente bien tolerados. Las dosis de diuréticos tiazídicos utilizados en estudios de morbilidad total con diuréticos a bajas dosis son generalmente el equivalente a 25- 50 mg de hidroclorotiazida, aunque la terapia puede ser iniciada con dosis menores y llegar a estas dosis si se tolera.<sup>22</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Dosis mayores han venido demostrando pequeños beneficios antihipertensivos adicionales, pero están asociadas con más hipopotasemia y otros efectos adversos.

El ácido úrico se incrementará en muchos pacientes que reciban diuréticos, pero la ocurrencia de gota es rara con dosis 50 mg/d de hidroclorotiazida ó 25 mg/d de clortalidona. Algunos informes han descrito un incremento de disfunción sexual con el uso de tiazidas, especialmente a altas dosis.

En el estudio THOMS (Treatment of Mild Hipertensión Study), los participantes aleatorizados a clortalidona aportaron una incidencia significativamente mayor de problemas de erección durante los 24 meses del estudio; sin embargo, la incidencia a los 48 meses fue similar al placebo. El Estudio Cooperativo VA no aportó una diferencia significativa de disfunción sexual con diuréticos comparado con otras medicaciones antihipertensivas .<sup>23</sup>

En el estudios ALLHAT, la incidencia de diabetes después de 4 años de terapia, fue de 11.8% con clortalidona, 9.6% con amlodipino y 8.1% con lisinopril. Sin embargo, estas diferencias no aportaron menos eventos CV (cardio vasculares) en los grupos de IECA y CA (calcio antagonistas) . Entre los que ya eran diabéticos hubo menos eventos CV (cardio vasculares) en el grupo de diuréticos que con el tratamiento de IECA. Estudios de duración mayores de 1 año usando dosis bajas de diuréticos no han mostrado incremento del colesterol sérico en los pacientes tratados con diuréticos. Con respecto al colesterol comenta el estudio que no se incrementó sobre el inicial en ninguno de los grupos, pero fue de 1.6 mg/dl menor en el grupo de IECA que en el de diuréticos. La hipopotasemia inducida por tiazidas contribuye a incrementar la ectopia ventricular y posible muerte súbita, sobretodo con altas dosis de tiazidas en ausencia de un agente intercambiador de potasio<sup>24</sup>

En el estudio SHEP (Systolic Hipertensión in the Elderly Program (Systolic Hipertensión in the Elderly Program), los beneficios positivos de la terapia diurética eran aparentes cuando los niveles de potasio sérico estaban por debajo de 3.5 mmol/L . Sin embargo, otros estudios no han demostrado incremento de ectopia ventricular como resultado de la terapia diurética . A pesar de los potenciales efectos adversos metabólicos de los diuréticos, con monitorización de laboratorio, las tiazidas son efectivas y relativamente seguras para el manejo de la hipertensión.

25

Las tiazidas son menos caras que otros antihipertensivos, aunque como otros tipos de fármacos están disponibles en forma genérica, su costo se ha reducido. A pesar de estos variados beneficios de los diuréticos, permanecen infrautilizados.

En el intento de obtener moléculas sulfamídicas con mayor actividad inhibitora sobre la anhidrasa carbónica, se consiguió la clorotiazida que, produciendo menor inhibición de la anhidrasa carbónica, mejoraba la actividad diurética de los inhibidores de esta enzima. La clorotiazida es una benzotiadiazina a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas, pero a todas ellas se las suele denominar tiazidas. Tienen un radical halógeno en posición 6 y un grupo sulfamoilo en posición 7, y diversos radicales en posiciones 2 y 3 .

Las tiazidas y fármacos afines actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde se fijan selectivamente. Inhiben el cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  de la membrana luminal , interfiriendo de esta manera en la corriente iónica de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Cl}^-$  . Por ello no modifican la  $T_c \text{H}_2\text{O}$  y, en cambio, todavía tienen capacidad de reducir la  $\text{CH}_2\text{O}$  . No modifican el gradiente osmótico medula cortical.

Como poseen también cierta capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica, es posible que actúen adicionalmente en el túbulo proximal. Este efecto no tiene repercusión global en la acción diurética, pero explica el hecho de que exista una menor disponibilidad de  $\text{H}^+$  en el túbulo distal para ser intercambiados con el  $\text{Na}^+$  , y tenga que ser compensada con un mayor intercambio con  $\text{K}^+$  . El hecho de que la xipamida mantenga su eficacia diurética si hay insuficiencia renal, la diferencia parcialmente de las demás tiazidas y la aproxima a los diuréticos del asa. Como no incrementan el flujo renal, el aumento de presión intratubular secundario a la inhibición de reabsorción de agua hace caer la presión de filtración en el glomérulo, lo que en ocasiones lleva a aumentar la urea en sangre <sup>26</sup>

El efecto que se realiza para la disminución de presión arterial se realiza como mediante la disminución de gasto cardiaco mediante la reducción de líquido extracelular mediante la vasodilatación , realizado por la despolarización de los canales de calcio-potasio , con lo se hiperpolariza las célula musculares lisas de los vasos, estudios en vivo se ha observado que la hidroclorotiazida , el mecanismo de vasodilatación , así como la excreción de sodio es un punto de partida para que este mecanismo tenga la eficacia terapéutica . <sup>27</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua elevándose la fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$  entre el 5 y el 10 %. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente; incluso en algunos casos, como la xipamida, la eficacia puede aproximarse a la de los diuréticos del asa. Aumentan notablemente la eliminación de  $\text{K}^+$  porque, al incrementar la carga de  $\text{Na}^+$  en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio con  $\text{K}^+$ , máxime en condiciones en que hay menos  $\text{H}^+$  disponibles, como antes se ha indicado. Eleva ligeramente la eliminación de  $\text{HCO}_3^-$  como consecuencia de la inhibición de la anhidrasa carbónica. Dentro de los efectos adversos a la hipopotasemia, son la asociación con arritmias ventriculares, esto ha venido a establecer estrategias<sup>21</sup> como ya fue planteado en el estudio Heart Attack Trial en donde fueron 4 años de seguimiento en donde la concentración sérica de  $\text{K}$  fue de 0.3 mmol en donde se comparo con amlodipino un antihipertensivo neutro, a dosis de clortalidona de 12.5 a 25.0 la reducción de potasio fue mas bajo que en lo que recibieron amlodipino.

A diferencia de los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$  por un mecanismo no bien conocido. En cambio, tras administración crónica facilitan la pérdida de  $\text{Mg}^{2+}$  provocando hipomagnesemia. En administración crónica reducen la eliminación de ácido úrico, al igual que los diuréticos del asa, por inhibir la secreción activa en el tubo contorneado proximal.

Destaca la acción hipotensora, Inhibiendo la secreción tubular activa de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, produciendo hiperuricemia. Reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden causar hiperglucemia y agravar una diabetes. El mecanismo no es bien conocido, pero puede ser consecuencia de una reducción en la secreción de insulina en el páncreas o del bloqueo parcial en la utilización de la glucosa<sup>28</sup>

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95 %; la insuficiencia cardíaca puede reducir la velocidad de absorción. La unión a proteínas es variable: en general se unen en el 85-95 %, pero la hidroclorotiazida lo hace en el 40 % y, en cambio, se acumula en los hematíes donde alcanza una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma. Aunque todas son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal (condición indispensable para actuar), lo hacen en proporciones muy

variables; este transporte es inhibido por la probenecida, y ellas a su vez compiten con la secreción de ácido úrico.

Es también muy variable la cantidad que se metaboliza y que se elimina por vías extrarrenales. La semivida de eliminación oscila de una tiazida a otra; por ejemplo, es de 3 horas para la bendroflumetiazida, de 8-10 horas (fase b) para la hidroflumetiazida en personas sanas y de 10 horas en cardíacos, de 7 horas para la xipamida, de 26 horas para la politiazida y de 40-65 horas para la clortalidona.

La mayoría de ellas derivan de su acción renal: hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia. Las más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, que pueden ser intensas y provocar descompensaciones. Sus características, complicaciones y tratamiento ya se han descrito. Producen a veces reacciones alérgicas, la mayoría de escasa intensidad (reacciones cutáneas), pero algunas pueden ser graves (anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia colestásica y trombocitopenia). Las reacciones alérgicas pueden ser cruzadas con las de la furosemida y la bumetanida por su semejanza química, pero no con las de otros diuréticos como el ácido etacrínico o la clortalidona. En las embarazadas pueden agravar la miopía.<sup>29</sup>

Otro punto a considerar es el efecto adverso como la aparición de hiperglucemia a la administración de medicamentos, en donde el estudio que se ha llevado a cabo (NHLBINIH), en donde el informe concluye que la hipopotasemia es la causa más probable de la hiperglucemia, el efecto que realiza la hiperglucemia es por la hiperpolarización de la membrana de las células de los islotes pancreáticos, inhibe el calcio el cual es dependiente de la liberación de insulina, hay una disminución de este y como consecuencia hiperglicemia.<sup>30</sup>

El daño renal que puede causar a dosis terapéuticas hay poca evidencia sobre la administración de diuréticos tiazídicos, ya que el mecanismo que podría agudizar la función renal es el de disminuir la tasa de filtración glomerular, citado nuevamente el estudio Heart Attack Trial en donde se demostró que la disminución de la tasa de filtración glomerular fue menor que el amlodipino en 6 años de tratamiento, en este

estudio también fue considerado la siguiente inclusión como la reducción de proteinuria por el bloqueo del sistema renina angiotensina <sup>31-32</sup>

Las tiazidas son menos caras que otros antihipertensivos, aunque como otros tipos de fármacos están disponibles en forma genérica, su costo se ha reducido. A pesar de estos variados beneficios de los diuréticos, permanecen infrautilizados, ya que es una herramienta efectiva como monoterapia o asociada a otro antihipertensivo .

## **6. EVIDENCIA CLÍNICA DEL USO DE CALCIO ANTAGONISTAS**

Hay que destacar la eficacia de estos compuestos en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada o asociada a diabetes. Los resultados de diversos metaanálisis han cuestionado la seguridad de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares; sin embargo, una importante proporción de los estudios incluidos tenían defectos metodológicos (la mayoría de ellos eran estudios caso-control), se empleaban antagonistas del calcio de corta acción, incluían grupos de pacientes muy heterogéneos, etc.

Estudios de reciente publicación llevados a cabo en hipertensos han demostrado que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de liberación sostenida (nifedipino en el estudio INSIGHT) y no dihidropiridínicos (diltiazem en el estudio NORDIL) muestran una eficacia similar a los diuréticos y los bloqueadores beta en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos. Datos recientes del estudio ALLHAT, en el que se comparó la eficacia de una estrategia terapéutica basada en amlodipino con otras basadas en clortalidona y lisinopril, muestran de nuevo la trascendencia clínica de lograr una adecuada reducción de presión arterial en la HTA de alto riesgo. Este estudio sugiere algunas ventajas importantes del tratamiento clásico con diuréticos (clortalidona) frente a los IECA o los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en cuanto a la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o reducción de ictus.

En los últimos años han aparecido nuevas dihidropiridinas que han aportado ventajas notables en el tratamiento de la HTA, ya que presentan una eficacia similar al resto de los antihipertensivos, pero con un perfil de tolerancia mucho mejor, y evitan, por lo tanto, la limitación fundamental para el uso de antagonistas del calcio, que es la aparición de efectos adversos <sup>33</sup>

## 7.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La Hipertensión arterial sistémica es un importante problema médico y de salud pública. La prevalencia de la HTA incrementa conforme avanza la edad, hasta el punto que más de la mitad de las personas entre 60 y 69 años, y aproximadamente tres cuartos de los mayores de 70 años están afectados. El incremento relacionado con la edad en la PAS es el primer responsable del incremento de la incidencia y prevalencia de la HTA al aumentar la edad.

Los datos de estudios observacionales que incluyeron más de un millón de individuos han indicado que la muerte por enfermedad isquémica cardiaca incrementa de forma progresiva y linealmente desde los niveles de 115 mmHg , 75 mmHg en adelante . El incremento de riesgo está presente en todos los grupos de edad desde 40 a 89 años, para cada incremento de 20 mmHg en PAS ó 10 en PAD, hay el doble de mortalidad tanto para enfermedad isquémica cardiaca como para ictus.

Magnitud: La prevalencia mundial estimada podría ser de aproximadamente un billón de individuos, y aproximadamente 7.1 millones de muertes al año se podrían atribuir a la hipertensión.

La prevalencia en México de la hipertensión Arterial en la población de 20 años y más de un tercio de esa población de 20 años y más es de un tercio de esa población (30.8%), cuatro puntos porcentuales más que en 1993 y sin cambios significativos de 2000 a 2005. El cambio porcentual fue ligeramente mayor en mujeres (25.1 a 30.6%) respecto a hombres (28.5 a 31.5%) en todo el periodo. En el transcurso de los años se ha visto un incremento importante en los casos nuevos de hipertensión y diabetes reportados en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del año 2000 al 2011 incrementándose un 40 % en los casos de HTA

La OMS informa que la PA subóptima (>115 mmHg PAS) es responsable del 62 % de la enfermedad cerebro vascular y del 49 % de la enfermedad isquémica cardiaca, con pequeñas variaciones debidas al sexo. En resumen, la PA subóptima es el factor de riesgo atribuible número uno para la muerte en todo el mundo.

Este protocolo de investigación se llevara a cabo en el Hospital General Tercer Milenio, el cual es viable ya que se cuenta con la capacidad para realizarlo así

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

como el recurso humano, material, financiero y el tiempo necesario para poder llevar a cabo el proyecto

Teniendo en cuenta los antecedentes literarios, lo que pretendemos investigar qué grupo de pacientes se encuentran en mejor control en sus cifras tensionales ya sea los que se encuentran en tratamiento con tiazidicos mas IECA, versus otro calcioantagonista mas tiazida, partiendo del argumento que las tiazidas es un medicamento de primera línea para el tratamiento antihipertensivo, y que el efecto antihipertensivo es más eficaz asociado con IECA para el adecuado control de tensión arterial que esto tendrá como consecuencia, la limitación de eventos cerebro vasculares las cuales son de relevancia en el sistema de salud nacional

Por lo que en el presente estudio, se realizo la siguiente pregunta:

¿Cual es la eficacia de el uso de tiazidas asociado con I.E.C.A.S, versus Calcio Antagonistas asociados con tiazidas, en paciente hipertensos que acuden a la consulta externa de medicina interna del HGTM?

## 8.- OBJETIVOS

### • 8.1 Objetivo General:

- Evaluar la eficacia clínica de el uso de tiazidas asociado con I.E.C.A.S, versus Calcio Antagonistas asociados con tiazidas, en paciente hipertensos que acuden a la consulta externa de medicina interna del HGTM.

### 8.2 Objetivos Secundarios.

- Valorar en cuanto tiempo llegan en control los pacientes que se encuentran con la terapéutica establecida en ambos grupos.
- Valorar cual es la dosis de control optimo de presión arterial para los 2 grupos de tratamiento.
- Valorar cuales son las patologías comorbidas mas frecuentes asociadas.
- Evaluar el grupo de antihipertensivos con más eficacia.

## 9.- HIPÓTESIS

### 9.1HIPÓTESIS ALTERNA:

Teniendo en cuenta los antecedentes literarios , lo que pretendemos demostrar qué grupo de pacientes se encuentran en mejor control en sus cifras tensionales ya sea los que se encuentran en tratamiento con tiazidicos mas IECA , versus otro calcioantagonista mas tiazida, partiendo del argumento que las tiazidas es un medicamento de primera línea para el tratamiento antihipertensivo , y que el efecto antihipertensivo es más eficaz asociado con IECA para el adecuado control de tensión arterial que esto tendrá como consecuencia , la limitación de eventos cerebro vasculares las cuales son de relevancia en el sistema de salud nacional

### 9.2 HIPOTESIS NULA:

El tratamiento antihipertensivo a base de IECAS mas Tiazidas no muestran significancia al tratar calcioantagonistas mas tiazidas .

## 10.- METODOLOGÍA

### **Diseño: tipo y características del estudio.**

- Observacional, Retrospectivo y Comparativo

### **Ubicación:**

- Hospital General Tercer Milenio I.S.S.E.A.

### **Tiempo:**

- Noviembre de 2011 a Noviembre 2012.

### **Recursos Humanos**

- Personal: Medico Residente en medicina integrada.
- Asesor Clínico: Medico especialista en Medicina Interna.
- Asesor Metodológico I.S.S.E.A.

### **Material:**

- Expedientes Clínicos del archivo del HGTM
- Escala de Medición según la clasificación JNC 7
- Hoja de cálculo de Excel.
- Procesador de texto.

### **Financieros:**

- Otorgados por el tesista.
- I.S.S.E.A.

### **Muestra**

- Se incluyo a todos los expedientes de pacientes que se encuentren tomando dichos fármacos.

### **Criterios de Inclusión.**

- Expedientes de pacientes que padecen hipertensión arterial sistémica que acuden a consulta de medicina interna del Hospital Tercer Milenio.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Expedientes de pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con tiazidas asociados a IECAS
  - Expedientes de pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con Calcioantagonistas asociados a tiazidas.
  - Expedientes de pacientes que se encuentren con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica con la terapéutica especificada en puntos anteriores de cualquier edad y sexo, así como tiempo de evolución de hipertensión.
  - Pacientes que se encuentran con adecuado apego terapéutico

#### **Criterios de Exclusión.**

- Paciente con Anemia.
- Paciente con insuficiencia renal crónica
- Pacientes con descontrol glucémico severo
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa
- Pacientes con descontrol hipertensivo severo
- Pacientes con Insuficiencia Hepática
- Pacientes con Desequilibrio Hidroelectrolítico
- Pacientes que no toleren o presenten alguna reacción secundaria a (IECAS, Tiazidas, Calcioantagonistas.)

#### **Criterios de Eliminación.**

- Pacientes que sean referidos a otra unidad distinta a su unidad de salud

#### **Definición de las variables**

##### **Variables Dependientes**

- **Cifras de Tensión Arterial:** Cifras de tensión arterial, plasmadas en expediente clínico, las cuales serán valorados si se encuentran en control o no mediante la escala manejada en el JNC VII.
- **Unidad:** en control sí o no
- **Tipo de Variable:** Cualitativa-Nominal
- **Tipo de tratamiento:** tiazidas asociados con IECAS, Calcioantagonistas asociados con tiazidas

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- **Tipo de Variable:** Nominal Dicotómica

#### Otras Variables

- **Edad:** mayores de 18 años que acudan a la consulta de medicina interna
- **Tipo de variable:** Cuantitativa Discreta.
- **Sexo:** Característica fenotípica que se plasma en el expediente clínico.
- **Tipo de Variable:** Nominal Dicotómica.
- **Patologías Comorbidas:** diferentes patologías que se encuentren agregadas , en el expediente clínico
- **Tipo de Variable:** Nominal Dicotómica.



## 11.-LOGÍSTICA

### **Métodos. Procedimientos a seguir en el estudio; captura y manejo de datos.**

- Se capturaron expedientes de pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica por medio de hoja diaria en la consulta externa de Medicina Interna.
- La captura de datos se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes que acuden a consulta externa de medicina interna del hospital general tercer milenio.
- Se procedió a revisar expedientes clínicos, los cuales se encontraban con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y se clasificaron pacientes los cuales se encuentren en tratamiento con Tiazidas asociados a I.E.C.A.S.
- Se procedió a revisar expedientes clínicos, los cuales se encontraron con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y se clasificaron pacientes los cuales se encuentren en tratamiento con Tiazidas asociados con Calcio Antagonistas.
- La unidad de medición que se utilizó para la eficacia de cada tratamiento antihipertensivo será las mediciones de presión arterial, plasmada en cada nota del expediente clínico
- Una vez clasificado en 2 grupos, se mencionaron las patologías que tengan comorbilidad y que se encuentren dentro de los lineamientos de los criterios de inclusión, así como utilización de hoja de recolección de datos.
- Se vaciaron los resultados en hoja de Excel para análisis estadístico, mediante paquete SPS 19.0, para obtener resultados del estudio, escribir

conclusiones, discusión y realizar la difusión del mismo, mediante la publicación de un artículo y la tesis para obtener el grado de especialidad de Medicina Integrada.

## 12.-ANALISIS DE DATOS O ESTADISTICO

Se realizo estadística descriptiva e inferencial utilizando Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de normalidad de las variables cuantitativas. Para estadística descriptiva de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para estadística inferencial (analítica) se utilizaron para variables cuantitativas prueba de t de Student y para variables cualitativas prueba de chi square(chi cuadrada) utilizando pruebas de comparación de medias y tablas de cruce respectivamente.

## 13.- INSTRUMENTO(S) DE MEDICIÓN. CONSTRUCCIÓN Y VALIDACIÓN.

- Hoja de Recolección de datos realizada por investigador
- La medición de cifras tensionales se clasificaran en los estadios establecidos en la escala de medición mundial JNC7.

Clasificación PA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	Y < 80
Prehipertensión	120-139	ó 80-89
Estadío 1	140-159	ó 90-99
Estadío 2	>160	ó > 100

La clasificación está basada en la media de dos ó más medidas adecuadas, tomada la Presión arterial, sentado en dos ó más visitas en consulta. Esta clasificación no estratifica los hipertensos según la presencia ó ausencia de factores de riesgo ó daño de órganos vulnerables para hacer diferentes recomendaciones de tratamiento, según estén presentes algunos de ellos ó ambos. El JNC sugiere que todas las personas con HTA (Estadios 1 y 2) sean tratadas. El objetivo de tratamiento para los hipertensos sin otras patologías acompañantes es de <140/90 mmHg . El objetivo para los pre-hipertensos sin patologías asociadas es reducir la Presión arterial, hasta lo normal con modificación de estilos de vida y prevenir el aumento progresivo de la presión arterial sistémica.

**Diseño: tipo y características del estudio.**

- Observacional, Retrospectivo y Comparativo



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

**ASPECTOS ÉTICOS, CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Se cumplió con la normatividad establecida en la ley general de salud en los apartados de investigación. De acuerdo al Título II, capítulo I, Artículo 13, en donde se hace hincapié en el respeto a la dignidad del personal participante sus derechos y bienestar además de utilizar un consentimiento informado en caso de ser necesario. En este caso para los datos de archivos clínicos de confidencialidad.



## 14.- RESULTADOS Y TABLAS:

### 1.-DESCRIPCIONES GENERALES

	N°	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
<b>PESO ( Kg)</b>	99	77 KG.	13.704	52	110
<b>TALLA</b>	99	1.5 MTS.	.0978	1.4	1.8
<b>I.M.C</b>	99	32	5.18861	20.00	46.00
<b>EDAD</b>	99	57 AÑOS	12.161	31	85
<b>TIEMPO DE EVOLUCION (H.A.S.)</b>	99	7 AÑOS	41.411	3	192
<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</b>	99	8 MESES	12.397	4	70

### 2.-DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS

	Grupo	N	Media	P
EDAD	IECAS MAS TIAZIDAS	49	57 AÑOS	.
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	60 AÑOS	.036
PESO .Kg	IECAS MAS TIAZIDAS	49	78.49	
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	77.90	.036
I.M.C.	IECAS MAS TIAZIDAS	49	31.7347	
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	31.1400	.036
TALLA	IECAS MAS TIAZIDAS	49	1.563	
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	1.572	.036
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE HAS	IECAS MAS TIAZIDAS	49	6.3 AÑOS	
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	7.2 AÑOS	.036
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	IECAS MAS TIAZIDAS	49	10 MESES	
	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	50	12 MESES	.036

**3.-DISTRIBUCIÓN DE POBLACION Y GRUPO DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO**

	<b>IECAS MAS TIAZIDAS</b>	<b>CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
SEXO HOMBRE	10	19	29	.054
MUJER	39	31	70	
TOTAL	49	50	99	

**4.-CONTROL DE TENSIÓN ARTERIAL POR GRUPOS DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS**

		<b>IECAS MAS TIAZIDAS</b>	<b>CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
CONTROL DE T/A	CONTROLADO	31	31	62	0.531
	NO CONTROLADO	18	19	37	
TOTAL		49	50	99	

**5.-DISTRIBUCION GLOBAL DE ANTIHIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS**

		GRUPO		TOTAL
		IECAS MAS TIAZIDAS	CALCIOANT AGONISTAS MAS TIAZIDAS	
TIPO MEDICAMENTOS	ENALAPRIL MAS HIDROCLOROTIAZIDA	30	0	30
	CAPTOPRIL MAS HIDROCLOROTIAZIDA	8	0	8
	ENALAPRIL MAS CLORTALIDONA	9	0	9
	CAPTOPRIL MAS CLORTALIDONA	2	0	2
	NIFEDIPINO MAS HIDROCLOROTIAZIDA	0	24	24
	AMLODIPINO MAS HIDROCLOROTIAZIDA	0	20	20
	AMLODIPINO MAS CLORTALIDONA	0	6	6
	<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>99</b>

**6.-ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS)**

	N=	%
ENALAPRIL 20 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	18	60.0
ENALAPRIL 20 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	10	33.3
ENALAPRIL 10 MGRS/ HIDROCLOROTIAZIDA 25 MGRS	2	6.7
Total	30	100.0

**7.-CAPTOPRIL /HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS)**

	N=	%
CAPTOPRIL 75 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	6	75.0
CAPTOPRIL 75 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	2	25.0
Total	8	100.0

	N=	Valid Percent
ENALAPRIL 20 MGRS/CLORTALIDONA 25 MGRS	5	55.6
ENALAPRIL 20 MGRS/CLORTALIDONA 50 MGRS	4	44.4
Total	9	100.0

**8.ENALAPRIL/CLORTALIDONA (DOSIS)**

**9.CAPTOPRIL/CLORTALIDONA**

	N=	%
CAPTOPRIL 75 MGRS/CLORTALIDONA 25 MGRS	2	2.0

	N=	%
NIFEDIPINO 30 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	15	62.5
NIFEDIPINO 30 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	2	8.3
NIFEDIPINO 60 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	7	29.2
Total	24	100.0

**10.NIFEDIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA**

**11.-AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA (DOSIS)**

	N=	%
AMLODIPINO 5 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	13	65.0
AMLODIPINO 10 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	7	35.0
Total	20	100.0

12.- AMLODIPINO/CLORTALIDONA (DOSIS)

	Frequency	%
AMLODIPINO 5 MGRS/CLORTALIDONA 50 MGRS	6	6.1

13.-PATOLOGIAS COMORBIDAS

OBESIDAD

	GRUPO		TOTAL	P
	IECAS MAS TIAZIDAS	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS		
SIN OBESIDAD	5	3	8	.628
SOBREPESO	14	14	28	
OBESIDAD GRADO I	16	23	39	
OBESIDAD GRADO II	9	8	17	
OBESIDAD GRADO III	4	2	6	
OBESIDAD GRADO IV EXTREMA	1	0	1	
TOTAL	49	50	99	

14.-TABAQUISMO

	Grupo		Total
	IECAS MAS TIAZIDAS	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	
SIN TABAQUISMO	31	25	56
TABAQUISMO	18	25	43
Total	49	50	99

p.183

15.-DISLIPIDEMIA

	Grupo		Total
	IECAS MAS TIAZIDAS	CALCIOANTAGONISTAS MAS TIAZIDAS	
CON DISLIPIDEMIA	39	36	75
SIN DISLIPIDEMIA	10	14	24
TOTAL	49	50	99

p.378

**16.-DIABETES MELLITUS TIPO 2**

	Grupo		Total
	IECAS MAS TIAZIDAS	CALCIOANT AGONISTAS MAS TIAZIDAS	
SIN DIABETES MELLITUS 2	15	17	32
DIABETES MELLITUS TIPO 2	34	33	67
Total	49	50	99

**p.442**

**17.-EFICACIA DE ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA**

	CONTROL DE T/A		TOTAL
	CONTROLADO	NO CONTROLADO	
ENALAPRIL 20 MGRS/HIDROCLOROTIAZIDA 25 MGRS	17	1	18
ENALAPRIL 20 MGRS/HIDROCLOROTIAZIDA 50 MGRS	5	5	10
ENALAPRIL 10 MGRS/HIDROCLOROTIAZIDA 25 MGRS	1	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>30</b>

**p=.019**

**18.-EFICACIA DE CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA**

	CONTROL DE T/A		TOTAL
	CONTROLADO	NO CONTROLADO	
CAPTOPRIL 75 MGRS/HIDROCLOROTIAZIDA 25 MGRS	5	1	6
CAPTOPRIL 75 MGRS/HIDROCLOROTIAZIDA 50 MGRS	0	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>8</b>

**p= .107**

**19.-EFICACIA ENALAPRIL/CLORTALIDONA**

	CONTROL DE T/A		TOTAL
	CONTROLAD O	NO CONTROLAD O	
ENALAPRIL 20 MGRS/CLORTALIDONA 25 MGRS	2	3	5
ENALAPRIL 20 MGRS/CLORTALIDONA 50 MGRS	0	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>9</b>

**p= .278**

**20.-EFICACIA DE CAPTOPRIL/CLORTALIDONA**

	CONTROL DE T/A		Total
	CONTROLAD O	NO CONTROLAD O	
CAPTOPRIL 75 MGRS/CLORTALIDONA 25 MGRS	1	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

	CONTROL DE T/A		Total
	CONTROLADO	NO CONTROLADO	
NIFEDIPINO 30 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	9	6	15
NIFEDIPINO 30 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	2	0	2
NIFEDIPINO 60 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 50 MGRS	3	4	7
Total	14	10	24

## 21.- NIFEDIPINO/HIDROCLOROTIZIDA EFICACIA

**P=0.344**

22.- EFICACIA AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA

	CONTROL DE T/A		Total
	CONTROLAD O	NO CONTROLAD O	
AMLODIPINO 5 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	5	8	13
AMLODIPINO 10 MGRS/HIDROCLOROTI AZIDA 25 MGRS	7	0	7
TOTAL	12	8	20

p= 0.10

23.-EFICACIA AMLODIPINO/CLORTALIDONA

	CONTROL DE T/A		Total
	CONTROLAD O	NO CONTROLAD O	
AMLODIPINO 5 MGRS/CLORTALIDONA 50 MGRS	5	1	6
Total	5	1	6

## 24.-CONTROL DE TIEMPO DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA EXTERNA

TIEMPO DE SEGUIMIENTO	CONTROLADO	62	8.19	3.958	.503
	NO CONTROLADO	37	19.49	17.600	2.893

P=.001

## 15. ANALISIS DE RESULTADOS

Es un estudio retrospectivo con expedientes de la consulta externa de medicina interna del hospital tercer milenio del estado de Aguascalientes, en un periodo de 1 año (noviembre de 2011-2012), los cuales fueron seleccionados mediante los criterios de inclusión mencionados, la muestra obtenida fueron 99 expedientes de pacientes que se encontraban bajo dichos antihipertensivos, 49 expedientes de pacientes están manejados con Inhibidores de Enzima convertidora de angiotensina mas tiazidico, el segundo grupo que se comparo fueron 50 expedientes de pacientes los cuales se encontraban bajo tratamiento con calcioantagonistas mas tiazidicos.

Las variables que se encontraron de forma global como: genero, edad, peso, talla, Índice de masa corporal, tiempo de evolución, tiempo de seguimiento, dosis de antihipertensivos administrados, control de tensión arterial, dosis de antihipertensivos,(Tabla1) arrojaron lo siguiente:

A nivel global de los 99 pacientes en genero, el sexo femenino fue el que se encontraba en tratamiento para mejora de sus cifras tensionales 39 se encuentran recibiendo I.E.C.A.S. mas Tiazidas y en el 2do grupo 31 mujeres se encuentran recibiendo calcioantagonistas mas tiazidas, el sexo masculino 10 se encuentran con IECAS mas tiazidas 19 con calcioantagonista y tiazidas, (Tabla N°3), dentro de las variables la media sobre la edad de 57 años, peso que se encontraban es de 77 kilogramos, talla 1.5 mts, I.M.C, 32, el tiempo de evolución de hipertensión fue de 7 años, el tiempo de seguimiento en la consulta externa de medicina interna fue de 8 meses con un valor de P=0.036, (Tabla N°2) sobre los antihipertensivos

utilizados en el grupo de I.E.C.A.S mas Tiazidas fueron 30 con enalapril mas hidroclorotiazida con las siguientes dosis: 18 con una dosis de enalapril de 20 mgrs e hidroclorotiazida de 25 mgrs ,10 con una dosis de enalapril 20 mgrs y 50 mgrs de hidroclorotiazida, 2 con enalapril 10 mgrs e hidroclorotiazida 25 mgrs, (Tabla 6), otro tipo de antihipertensivo que integran a este grupo son captopril ma hidroclorotiazida , se encontraron 6 con captopril 75 mgrs e hidroclorotiazida 25 mgrs y solo 2 con captopril 75 mgrs e hidroclorotiazida 50 mgrs ,(Tabla 7) la otra combinación que se encontró fue enalapril mas clortalidona con 9 pacientes, 5 con dosis de enalapril 20 mgrs clortalidona 25 mgrs, , 4 con enalapril 20 mgrs clortalidona 50 mgrs ,(Tabla 8) 2 pacientes que se encuentran recibiendo captopril 75 mgrs mas clortalidona 25 mgrs,.(Tabla 9)

El otro grupo con el que se comparo fue la asociación de calcioantagonistas mas tiazidas , con las siguientes combinaciones y dosis: en donde prevaleció la combinación de nifedipino con hidroclorotiazida con 24 paciente a las siguientes dosis 15 se encuentra con nifedipino 30 mgrs, hidroclorotiazida 25 mgrs, 7 con nifedipino 60 mgrs e hidroclorotiazida 50 mgrs y solo 2 con nifedipino 30 mgrs e hidroclorotiazida 50 mgrs ,(Tabla 10), amlodipino e hidroclorotiazida es otra combinación que se encontró con las siguientes dosis: amlodipino 5 mgrs mas hidroclorotiazida 25 mgrs 13 expedientes , amlodipino 10 mgrs mas hidroclorotiazida 25 mgrs 7 expedientes en un total de 20 ,(Tabla 11)

La eficacia que reporto en comparación de ambos grupos fue la siguiente: en el grupo de IECAS mas tiazidas se encontraron 31 expedientes de pacientes en control y 18 no controlados, en el grupo de calcioantagonitas 31 controlados y 19 no controlados con una  $p= 0.531$ , en donde no hubo alguna significancia entre dar tratamiento con un grupo versus el otro. (Tabla 4)

Sin embargo se hace el análisis de los antihipertensivos que se manejaron a ciertas dosis, en donde si hubo significancia como por ejemplo: en el grupo de IECAS mas tiazidas en especial caso enalapril mas hidroclorotiazida a dosis de 20 mgrs, hidroclorotiazida de 25 mgrs de un total de 18 pacientes que se encontraban recibiendo dichos antihipertensivos 17 se encuentran en control y solo 1 no se encontraba controlado , en el aumento de dosis de hidroclorotiazida , con la misma dosis de enalapril de 10 expedientes de pacientes 5 se encontraban en control y 5 no probablemente necesitaría de otro antihipertensivo, solo 2 se encontraban con dosis de enalapril de 10 mgrs e hidroclorotiazida 25 mgrs ,(Tabla 17) probablemente en este caso , en el caso que no se encontraba controlado valdría

la pena aumentar la dosis de enalapril. Esto se encuentra con una significancia estadística de  $p=.019$  (Tabla 17) , la siguiente combinación que se realizó fue captopril con hidroclorotiazida en donde de 6 expedientes de paciente 5 se encuentran controlados con dosis de 75 mgrs e hidroclorotiazida de 25 mgrs , y 1 no el aumento de dosis de hidroclorotiazida a las misma dosis de captopril de 2 pacientes se encontraban en descontrol donde no hubo significancia estadística  $p=.107$ ,(Tabla 18) la combinación de clortalidona con enalapril y captopril no hubo mucha relevancia ya que el tamaño de muestra era muy pequeña , la asociación de enalapril con clortalidona no tuvo significancia estadística  $p= .278$ , la asociación de captopril/clortalidona solo se encontraron 2 pacientes recibiendo este manejo antihipertensivo .

El otro grupo que está conformado por los calcioantagonistas más tiazidicos los antihipertensivos que se encuentran con más relevancia son las siguientes combinaciones, nifedipino con hidroclorotiazida, amlodipino con hidroclorotiazida , nifedipino con hidroclorotiazida a dosis de nifedipino de 30 mgrs /hidroclorotiazida 25 mgrs hubo un mayor control con 9 pacientes , 2 pacientes en control aumentando la dosis de hidroclorotiazida a 50 mgrs , y a dosis de nifedipino 60 mgrs , e hidroclorotiazida de 50 mgrs solo hubo un control de 3 , en donde no tuvo un valor significativo de  $p=.344$ ,(Tabla 21) la siguiente combinación que se realizó fue amlodipino de 5 mgrs con hidroclorotiazida de 25 mgrs , en donde hubo un mejor control a dosis de 10 mgrs y 25 mgrs versus 8 paciente los cuales no se encontraban controlados con dosis de 5 mgrs de amlodipino 25 mgrs de hidroclorotiazida , con significancia  $p=.010$ , (Tabla 22) y por último 6 pacientes se encontraban con amlodipino clortalidona a dosis de 5 mgrs de amlodipino y 50 mgrs de clortalidona los cuales 5 se encontraban en control y solo 1 en descontrol. (Tabla 23)

Dentro de las patologías comorbidas como los grados de obesidad que se encontró prevaleció, fue la obesidad grado I, con 39 expedientes de pacientes con 16 en el grupo de IECAS mas tiazidas y 23 con los calcioantagonistas mas tiazidas, seguido por el sobrepeso 14 y 14 en ambos grupos, tabaquismo 43 expediente de pacientes de 99 18 en el grupo de IECAS mas tiazidas y 25 en los calcioantagonistas, (Tabla 13),dilipidemias 77 expedientes de pacientes 39 en el grupo de IECAS mas tiazidas 36 calcioantagonistas diabetes mellitus un total de 67 34 en el grupo de IECAS mas Tiazidas y 33 con calcioantagonistas mas tiazidas . (Tablas 14,15,16)

Como parte de los objetivos secundarios se realizó la comparación entre el tiempo de seguimiento en la consulta externa de medicina interna, y en que tiempo se obtuvo un control en donde la media para los pacientes controlados fue de 8 meses y para los no controlados fue de 19 meses con una  $p=0.001$ , por lo que podemos concluir que en el grupo que hubo significancia fue el de enalapril e hidroclorotiazida en donde el tiempo de control fue de aproximadamente 8 meses, (Tabla 24)

## 16. DISCUSIÓN

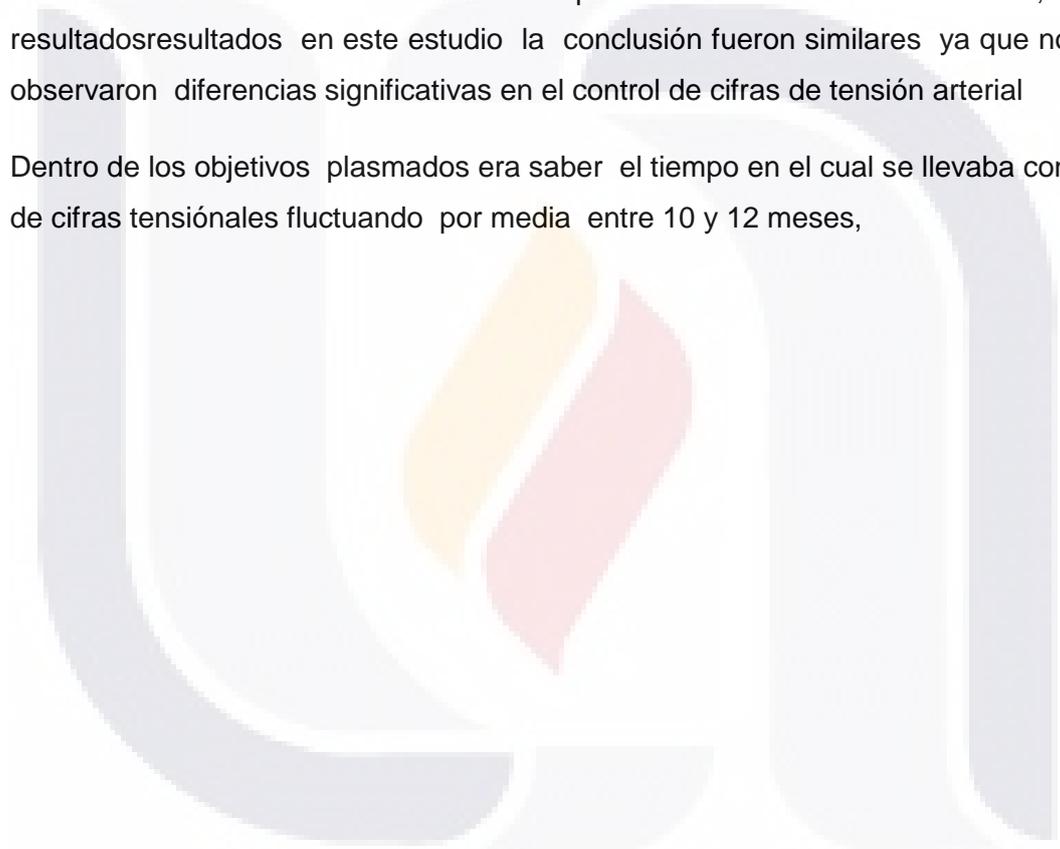
El planteamiento del problema que se sustentó de esta investigación queda descartado, ya que se pretendió valorar la eficacia de IECAS asociados a tiazidas versus calcioantagonistas asociados a tiazidas, en comparación con estudios realizados a nivel mundial podemos citar el estudio ACCOMPLISH, en la año 2008 en donde se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego con 11,506 pacientes, los cuales se encontraban con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, así como riesgo cardiovascular, en los cuales se administraron combinaciones de benazepril más hidroclorotiazida, y la combinación de amlodipino más benazepril con un tiempo de duración de 36 meses, el control de cifras tensionales en el grupo de benazepril y amlodipino el control de cifras tensionales fue de 141.6/73.3 mmHg (HR= 0.80, IC 95%,0.72-0.9), en donde los resultados de este estudio el uso de tiazídicos no se justifica en todos los pacientes, en comparación a este estudio, probablemente la conclusión fue parecida a la nuestra, ya que al administrar cierto grupo de medicamento no hubo una variación en el control de tensión arterial. Otro estudio como el Captopril Prevention Project (CAPPP) se aleatorizó a más de 10.000 hipertensos a iniciar el tratamiento con captopril o beta bloqueadores con o sin adición de un diurético tiazídico. Con un control de presión similar y tras más de 6 años de seguimiento medio no se observaron diferencias significativas en los principales objetivos del estudio. En esta misma línea se inscriben los resultados del Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (STOP-2), donde una estrategia basada en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

bloqueadores beta o diuréticos tiazídicos se acompañó de una protección cardiovascular similar a la lograda por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del calcio. En el estudio Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) tampoco se observaron diferencias significativas en los diferentes objetivos cardiovasculares del estudio entre una estrategia terapéutica basada en un calcio antagonistas de liberación sostenida nifedipino o en una combinación de 2 diuréticos (tiazida más amilorida). Al igual que en los 2 estudios previos no se observaron diferencias significativas en el control de la presión arterial entre ambas modalidades de tratamiento.

Teniendo en cuenta los resultados plasmados en la literatura, los resultados en este estudio la conclusión fueron similares ya que no se observaron diferencias significativas en el control de cifras de tensión arterial

Dentro de los objetivos plasmados era saber el tiempo en el cual se llevaba control de cifras tensiónales fluctuando por media entre 10 y 12 meses,



## 17. CONCLUSIÓN Y SUGERENCIAS

El estudio que se realizó en donde no hubo diferencia significativa estadística, sabemos que tiene menos peso, que los estudios prospectivos, sin embargo al comparar con la literatura mundial de estudios similares, encontramos que existe conclusiones parecidas en los resultados, comparados con nuestro estudio, por lo que sugerimos en base a los resultados usar como antihipertensivos de primera línea la combinación de I.E.C.A.S mas tiazidas por su eficacia así como bajo costo, accesibilidad, con los cuales cuenta este nosocomio

El objetivo del tratamiento es la recuperación de la esperanza y calidad de vida en pacientes que padece hipertensión arterial sistémica, recordando que no se tratan las cifras de tensión arterial sino el riesgo que presentan, ya que en un futuro las cifras de tensión arterial cada vez el régimen de control es más estricto con la finalidad de disminuir la prevalencia de casos de eventos vasculares cerebrales, los cuales impactan en la economía de el sector salud.

## 18.-GLOSARIO

- 1.- ALLHAT: (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)
- 2.- A.R.A II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.
- 3.- CAPPP: Captopril Prevention Project
- 4.- JNC7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)
- 5.- NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)
- 6.- I.E.C.A: Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina. ,
- 7.- SHEP (Systolic Hipertensión in the Elderly Program .

## 19.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Resumen integrado de la NOM -030- SSA2-2009 y Guía de Tratamiento Farmacológico y control de la hipertensión arterial sistémica y la Guía de tratamiento farmacológico y control de la hipertensión arterial sistémica , Rev Mex, Cardiología 2012;23(1):4A-38<sup>a</sup>.
- 2.- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, cols, ; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich).2002;4:393–404.
- 3.- Chobanian AV, Bakris GL, cols,; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.Hypertension. 2003;42:1206–1252
- 4.- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after non-selective screening of hypertensive patients, 2003 Aug;42(2):161-5
- 5.- WHO. The world Health Report, 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: world Health Organization; 2003.
- 6.- Kearney PM, Whelton ,M Reynolds, K Munter ,Cols,Global burden of hypertension:analysis of world wide data,Lancet 2005;365:217-23.
- 7.-Metabolic syndrome in Mexican adults.Results from the National Health an Nutrition Survey.ENSANUT 2006
- 8.- Psaty BM et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analisis. JAMA 1997;277:739-45)
- 9.- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL

randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan Lancet. 2002 ;360(9335):752-60.

10.- .Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet. 1991 ;338(8778):1281-5.

11.- Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, Peci P, Giani P, Santoro E, et al. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database, Am Heart J. 2002 ,144(6):1018-25.

12.- Salvetti A, Ghiadoni L: Guidelines for antihypertensive treatment: An update after the ALLHAT study. J Am Soc Nephrol 15[Suppl] : S51 –S54, 2004

13.- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial -the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000 ;355(9215):1582-7.

14.- McCormack J, Levine M. Dual blockade of renin-angiotensin system. Data do not support claimed benefit of combination over single treatment BMJ. 2001 ;322(7295):1183-4.

15.- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study BMJ. 2000 ;321(7274):1440-4.

16.- Rahman, MD, et al. Renal Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Treated With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or a Calcium Channel Blocker vs a Diuretic. Arch Intern Med. 2005;165:936-946.

17.- - Whelton, PK. Et al. Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2005;165:1401-1409

18.- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A: Blood

pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 363 : 2049 –2051, 2004.

19.- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64

20.- Dahlöf, B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

21.- Hypertension - management of hypertension in adults in primary care. National Institute for Clinical Excellence. August 2004

22.- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914–921.

23.- Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension.*

24.- Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2325–2332.

25.- Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med.* 1988;148:1272–1276. C

26.- Sica DA. Thiazide and loop diuretics. In: Izzo JL Jr, Sica DA, Black HR, eds. *Hypertension Primer.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:439–442.

27.-Greger R. Principles of renal transport: concentration and dilution of urine. En: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive Human Physiology, vol. 2. Berlín: Springer, 1996.

28.-Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2004;5:155–160.

29.- Pickkers P, Garcha RS, Schachter M, Smits P, Hughes AD. Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. Hypertension. 1999;33:1043–1048.

30.- Saggari-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. A review and guide to appropriate use. Drugs 1993; 48: 986-1008.

31 Kudoh T, Nagawaga T, Nakagawa I. Additional small amounts of diuretics improve blood pressure control at low cost without disadvantages in blood sugar metabolism. Hypertens Res. 2008;31:455– 462.

32.- Uzu T, Harada T, Namba T, Yamamoto R, Takahara K, Yamauchi A, Kimura G. Thiazide diuretics enhance nocturnal blood pressure fall and reduce proteinuria in immunoglobulin A nephropathy treated with angiotensin II modulators. J Hypertens. 2005;23:861– 865.

33.- Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events, N Engl J Med. 2002 May 9;346(19):1468-74.

34.- KATHI C: Revisión sobre hipertensión. México, Mundo Médico. 2000; 316(XXVII): 65- 66.

35.- B Huerta Robles. Factores de riesgo para la hipertensión arterial ,archivos de cardiología de mexico, Vol. 71 Supl. 1/Enero-Marzo 2001:S208-S210

## 20. ANEXOS



HOSPITAL GENERAL  
TERCER MILENIO

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA

**Hoja de recolección de datos para medición de evaluación para medir la  
eficacia de la administración de Tiazidas con I.E.C.A.S versus Tiazidas con  
Calcioantagonistas.**

- Edad \_\_\_\_\_ años      Sexo: Masculino <sup>1</sup> \_\_\_\_\_ Femenino <sup>2</sup> \_\_\_\_\_
- Peso \_\_\_\_\_ Kgs, Talla \_\_\_\_\_ Mts, I.M.C. \_\_\_\_\_
- Tiempo de evolución de hipertensión arterial sistémica \_\_\_\_\_ años
- Tiempo de seguimiento en la consulta externa de medicina interna \_\_\_\_\_ años
- Cifras de tensión Arterial \_\_\_\_\_ mm/Hg (última consulta)
- Control Sí<sup>1</sup> \_\_\_\_\_ No<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ (etapas de descontrol según escalas de medición J.N.C.7) \_\_\_\_\_
- Tipo de Tiazida y I.E.C.A. que se está administrado \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_
- Dosis total por día \_\_\_\_\_ mgrs
- Tipo de Tiazida y Calcioantagonista que se está administrando \_\_\_\_\_ Y \_\_\_\_\_
- Dosis total por día \_\_\_\_\_ mgrs.
- Tiempo que lleva tomando Tiazidas y IECAS \_\_\_\_\_
- Tiempo que lleva tomando Tiazidas y Calcioantagonistas \_\_\_\_\_
- Patologías Comorbidas \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus tipo 2 \_\_\_\_\_

Dislipidemia \_\_\_\_\_

Obesidad \_\_\_\_\_

Tabaquismo \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**Logística: cronograma y gráfica de Gantt.**

Actividades	Meses de Trabajo			
	Enero-Junio	Julio-Octubre	Noviembre	Diciembre
Realización de Protocolo		X		
Captura de Muestra			X	
Análisis de captura de Muestra			X	
Conclusiones				X