

ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA DE LA ASOCIACIÓN DE 1-ALFA-METIL-DOPA E HIDRO-CLOROTIAZIDA *

Por los Doctores

R. Vedoya, J. Mendelzon, J. Fidelman, S. Gaguine y P. Rodríguez

La asociación de la Clorotiazida y sus derivados con las diversas drogas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial ha probado ser útil, en parte por la suma y/o potenciación de efectos hipotensores y en parte porque ello permite utilizar dosis menores de las drogas más activas (gangliopléjicos) con menor producción, por consiguiente, de efectos colaterales, algunos de ellos muy severos.

Nuestra experiencia actual con el uso de la 1-alfa-metil-do¹, así como la de otros autores²⁻¹¹, no ha mostrado (salvo casos aislados) que produzca efectos colaterales suficientemente importantes como para provocar la interrupción de su administración; en cambio sí hemos observado la aparición de una taquifilaxia precoz que hace que el efecto hipotensor obtenido en los días iniciales del tratamiento no se mantenga, persistiendo un efecto hipotensor menor. Un comentario en el mismo sentido hacen Zajarías⁷ y Kirkendall y Wilson⁸, estos últimos cuando usan la droga por vía endovenosa.

Buscando incrementar de nuevo este disminuído efecto hipotensor, en algunos enfermos agregamos hidrociorotiazida a la medicación con 1-alfa-metil-dopa, observándose entonces un franco descenso de las cifras tensionales, tanto en posición acostada como de pie. Este mayor efecto hipotensor fue encontrado también por otros autores^{10,11} en algunos pacientes que estando tomando 1-alfa-metil-dopa recibieron el agregado de clorotiazida, o bien en otros pacientes tratados directamente con ambas drogas asociadas.

Sin embargo ningún estudio detallado se ha hecho en este sentido buscando aclarar si esta hipotensión mayor conseguida era producto de una simple suma de efectos o si había también potenciación de efectos. Ello nos llevó a efectuar este estudio con el objeto de observar el efecto producido por la administración combinada de la 1-alfa-metil-dopa e hidrociorotiazida, en comparación con el de cada uno de ellos administrado en forma independiente.

MATERIAL Y METODO

Fueron tratados 17 pacientes hipertensos ambulatorios, 11 mujeres y 6 hombres, 14 de ellos esenciales y 3 nefrógenos, aunque todos ellos con buena función renal. Si bien varios de ellos eran hipertensos severos, ninguno era maligno; el fondo de ojo era de grado II en 14 casos y de grado I en 3. En cuanto al grado de repercusión miocárdica, 9 tenían franca sobrecarga ventricular izquierda en el electrocardiograma y 8 solo moderada o simple desviación del eje eléctrico a la izquierda. Radiológicamente, 4 casos presentaban agrandamiento cardíaco marcado y 7 solo moderado; 6 de ellos no tenían agrandamiento cardíaco. Ninguno presentaba signos de insuficiencia cardíaca congestiva en el momento de este estudio, aunque 2 de ellos la habían padecido en algún momento anterior de su evolución.

La tensión sistólica estaba por encima de 200 mmHg en 12 casos, y la diastólica por encima de 110 mmHg en 15.

Toda medicación previa fue suspendida

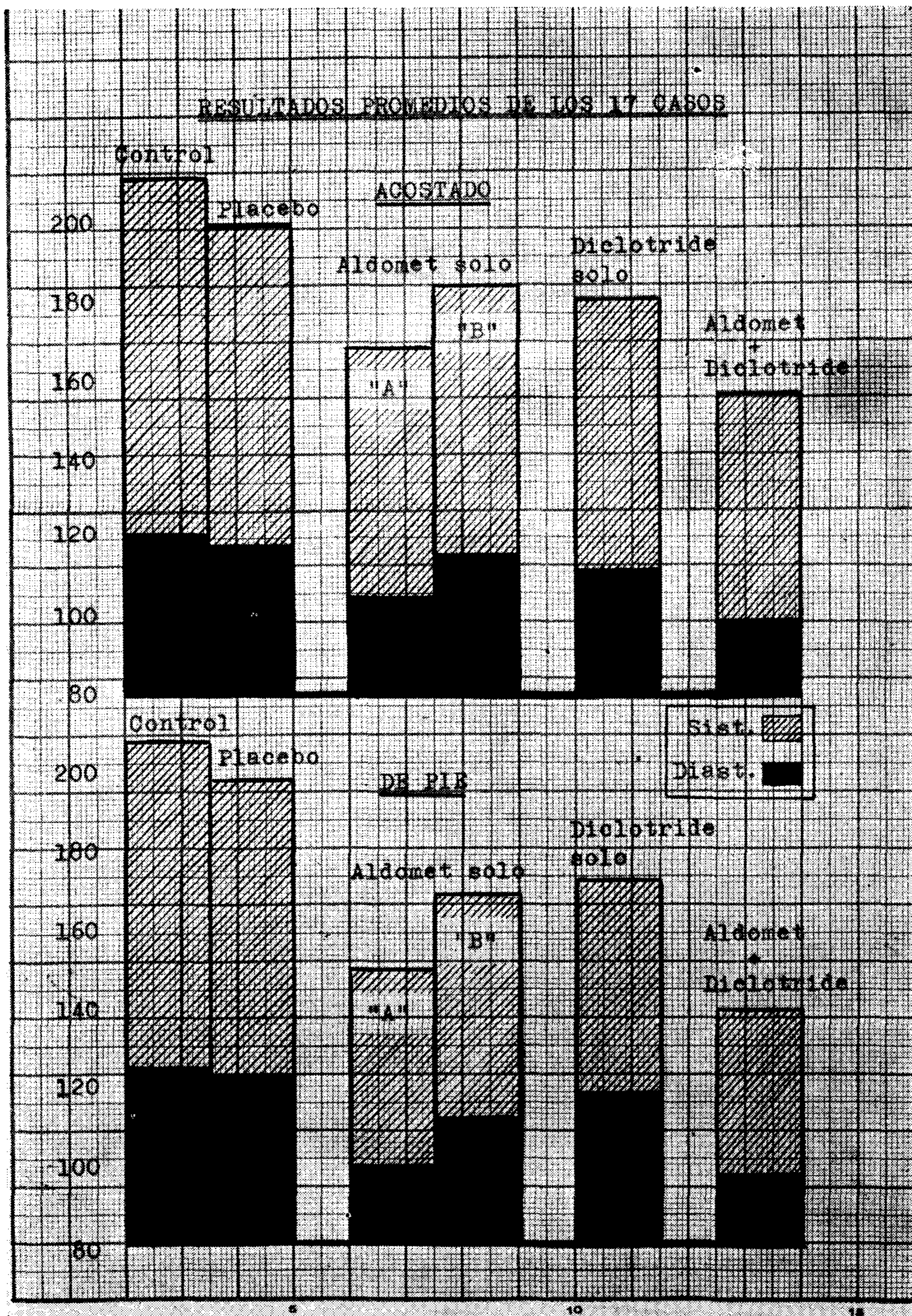


FIG. 1. Las columnas muestran las cifras de presión arterial, en posición acostada y de pie, en las distintas etapas del estudio: período de control, período con placebo, durante la administración de alfa-metil-dopa, durante la administración de hidroclorotiazida y, finalmente, durante la administración de ambas drogas simultáneamente. Durante el tratamiento con alfa-metil-dopa (Aldomet) se distingue un período "A", precoz, con marcado efecto hipotensor y de droga, y un período "B", ulterior, en la cual el efecto hipotensor es de menor grado. Todo el estudio fue realizado siguiendo la técnica del "doble ciego".

y se indicó régimen alimenticio libre. Únicamente se permitió la administración de compuestos digitálicos en aquellos pacientes que ya estaban recibiendo los.

La técnica seguida en la determinación de las cifras tensionales, frecuencia de visitas y administración de los distintos medicamentos, así como del placebo (sistema de doble ciego) fué la misma que en nuestra serie anterior con l-alfa-metil-dopa sola¹.

El estudio se efectuó en tres etapas: una de administración de l-alfa-metil-dopa sola (Aldomet, Merck Sharp y Dohme), otra de hidroclorotiazida sola (Diclotride, Merck Sharp y Dohme), y otra con ambas drogas asociadas. Por supuesto las etapas no siguieron ese orden siempre, ya que en ese caso el sistema del "doble ciego" hubiera carecido de eficacia. En todos los casos se indicó placebo en una o más etapas de la serie, siempre remplazando a la l-alfa-metil-dopa.

La dosis habitual fué de 1.50 g para la l-alfa-metil-dopa, y 50 mg de hidroclorotiazida, diariamente, tanto cuando se administró las drogas por separado como cuando se las asoció. Sólo 4 pacientes recibieron dosis diferentes de l-alfa-metil-dopa: dos de ellos 2 gm y los otros dos, 1 gm; pero recibieron siempre estas mismas dosis tanto en la etapa de l-alfa-metil-dopa sola como en la asociación. Un paciente no hizo la etapa de hidroclorotiazida sola.

La duración de la etapa con l-alfa-metil-dopa sola fué, en promedio, de 21 días (entre 8 y 42 días); con hidroclorotiazida sola, promedio de 21 días (entre 8 y 30 días); y con la combinación, promedio de 29 días (entre 8 y 54 días). En esta última etapa, de los 17 pacientes, 13 recibieron la asociación durante tres semanas o más.

RESULTADOS

Los resultados promedios de todos los casos se objetivan la fig. 1. Vemos que durante la administración de l-alfa-metil-dopa sola, se reproducen las dos etapas "A" y "B" de mayor efecto inicial y menor efecto posterior, que ya hemos mencionado¹, vale decir que el efecto inicial de la droga se atenúa luego. En cambio cuando se la administra en combinación con la hidroclorotiazida, se mantiene el efecto hipotensor conseguido, por lo menos durante el tiempo que duró nuestra experiencia. El descenso tensional es precoz, y en 12 casos apareció con la primera dosis de la asociación, generalmente ya con su máximo efecto, si bien en dos casos el descenso fué progresivo alcanzando el efecto máximo a los 16 días y 23 días respectivamente, estabilizándose luego en ese nivel.

Todos los casos mostraron un franco descenso de la tensión sistólica y diastólica, tanto en posición acostada como de pie, excepto un caso que no mostró descenso de la tensión diastólica en posición acostada.

Las cifras tensionales, promedios de todos los casos, durante el período de control fue de 211/120 acostado, y 207/125 de pie. Descienden a 183/114 y 168/113 respectivamente durante la etapa de l-alfa-metil-dopa sola (tomado en consideración solamente la etapa "B", ya que la "A" es pasajera), y descienden a 180/111 acostado y 173/118 de pie durante la etapa de hidroclorotiazida sola. Pero es durante la etapa de administración de ambas asociadas que se obtiene el descenso más marcado, llegando al promedio de 156/95 acostado y 139/95 de pie.

Los promedios de descensos, en mmHg, para cada etapa, fueron:

(CUADRO I)

a) l-alfa-metil-dopa	30/9 ac. 45/15 de pie
b) hidroclorotiazida	31/8 ac. 34/6 de pie
c) l-alfa-metil-dopa + hidroclorotiazida	56/22 ac. 68/28 de pie

Estos resultados adquieren su total significación considerando que durante la administración de ambas drogas asociadas, el 100% de los casos tuvo un descenso

mayor de 20 mmHg para la sistólica, y el 94% un descenso mayor de 10 mmHg para la diastólica, tanto en posición acostada como de pie.

Con un criterio algo más rígido y tomando en consideración la Tensión Media (tensión diastólica más un tercio de la diferencial), vemos que el 94% de los casos en posición acostada y el 100% de pie,

a) l-alfa-metil-dopa	16 acost.	24 de pie
b) hidroclorotiazida	16 acost.	15 de pie
c) l-alfa-metil-dopa + hidroclorotiazida	34 acost.	41 de pie

Estos significativos descensos obtenidos con la asociación de ambos medicamentos no fué, en ciertos casos, el simple resultado de la suma de los efectos de cada una de ellas por separado, sino que hubo una potenciación de efectos; ello ocurrió en 9 casos para la posición acostada y en 8 casos para la posición de pie. Es posible que esta potenciación no haya ocurrido con mayor número de casos debido a que la suma de efectos produjo ya un franco descenso de las cifras tensionales, no quedando margen para un efecto mayor.

obtienen un descenso mayor de 20 mmHg de dicha tensión media.

Los promedios de descensos, en mmHg, considerando la Tensión Media, fueron:

En ningún caso hubo que interrumpir la medicación por intolerancia o por efectos colaterales molestos, y los pacientes refirieron en general, una sensación de tranquilidad y bienestar, manteniendo todos ellos sus actividades habituales. No se presentaron casos de hipotensión ortostática y sólo unos pocos refirieron una pequeña sensación de mareo al comienzo de la administración de las dos drogas combinadas, que cedió rápidamente sin necesidad de disminuir las dosis.

ALDOMET	Resultados comparativos	(17 casos)					
		Acostado			De Pie		
		% de casos		% de casos	% de casos		% de casos
		A.ó. solo	Diast. solo	Ald. + Diast.	Ald. solo	Diast. solo	Ald. + Diast.
SISTOLICA	Descenso mayor de 20 mmHg	71%	87%	100%	82%	81%	100%
DIASTOLICA	Descenso mayor de 10 mmHg	53%	37%	94%	73%	44%	94%
MEDIA	Descenso mayor de 20 mmHg	79%	31%	94%	53%	37%	100%
Promedio de	SISTOLICA	30	31	50	45	34	68
	DIASTOLICA	9	8	22	15	6	28
Descensos (en mmHg)	MEDIA	16	16	34	24	15	41

CUADRO I. En la parte inferior del cuadro se muestra el T.M. del descenso (en m.m. Hg.) de la presión arterial sistólica, diastólica y media, durante la administración por separado de l-alfa-metil-dopa e hidroclorotiazida, así como durante la administración de ambas drogas combinadas; los resultados son muy favorables con la asociación medicamentosa.

En la parte superior del cuadro se muestra que el efecto hipotensor es constante cuando ambas drogas se utilizan combinadas, pues todos, o casi todos, los casos presentaron un descenso de la presión sistólica de 20 mm. Hg. o más, un descenso de la presión media de 20 mm. Hg. o más, ocurriendo ello tanto en posición acostada como de pie.

CONCLUSIONES

La combinación de l-alfa-metil-dopa con hidroclorotiazida, a la vista de estos resultados, parece ser muy eficaz para provocar descensos tensionales en pacientes hipertensos, descensos éstos no sólo significativos por su intensidad sino también por ser útiles desde el punto de vista clínico, ya que se obtienen tanto en posición acostada como de pie, sin efectos secundarios indeseables.

Sin entrar a discutir el mecanismo de acción de la l-alfa-metil-dopa, que si bien actúa sobre el metabolismo de las aminas presoras, no está aun debidamente aclarado que su efecto hipotensor se produzca por interferir en la biosíntesis de la noradrenalina, parece indudable que su asociación con derivados de la clorotiazida, con la disminución consiguiente de la volemia, provoca un descenso de la presión arterial por ruptura de la relación continente-contenido en el lecho vascular. Por lo tanto el aumento del efecto hipotensor se produce sin la aparición de efectos secundarios imputables al simpático o al parasimpático, ya que la clorotiazida no actúa en esta esfera.

Queda todavía pendiente de confirmación si estos resultados, obtenidos durante un control hecho durante unas tres semanas solamente, se mantienen durante un lapso prolongado de tratamiento. En este sentido hay una observación de Gillespie y col.¹¹ referente a un caso seguido durante 23 meses con la administración conjunta de l-alfa-metil-dopa y clorotiazida, con buenos resultados, sin acostumbramiento.

Estamos, por consiguiente, siguiendo una serie de pacientes con tratamiento prolongado; los resultados serán objeto de una comunicación posterior.

RESUMEN

- 1) En 17 pacientes con hipertensión arterial se estudia qué efecto hipotensor produce la administración conjunta de l-alfa-metil-dopa con hidroclorotiazida, en comparación con el efecto de cada uno de ellos aisladamente.
- 2) Luego de determinar la presión arterial durante un período de control, se indicó l-alfa-metil-dopa a razón de 1,5 g diariamente e hidroclorotiazida 50 mg, también diariamente. Estos medicamen-

tos se dieron por separado y también conjuntamente, con iguales dosis.

- 3) Todos los pacientes recibieron medicación placebo reemplazando a la l-alfa-metil-dopa, con la técnica del "doble ciego".
- 4) El promedio de tratamiento con ambas drogas combinadas fue de 29 días.
- 5) Se compara el efecto hipotensor de la l-alfa-metil-dopa y la hidroclorotiazida cuando se dan por separado, con el efecto obtenido cuando ambas drogas se administran conjuntamente. Los resultados indican que, en muchos casos, existe una potenciación del efecto hipotensor cuando se las usa asociadas.
- 6) Durante el tratamiento con ambas drogas combinadas se observa una marcada disminución de la tensión sistólica y diastólica, tanto en la posición acostada como de pie.
- 7) El descenso promedio de la Tensión Media fue de 34 mm Hg para la posición acostada y 41 mm Hg de pie. Estos descensos son algo mayores que la suma de los obtenidos con cada droga por separado. Se observó esta potenciación en 9 casos en posición acostada y en 8 en posición de pie.
- 8) Se concluye que esta combinación medicamentosa puede constituir un arma terapéutica muy importante para combatir la hipertensión arterial, siempre que mantenga el mismo efecto durante un lapso prolongado.

* Trabajo del "Centro de Estudios Cardiovasculares Dr. Eduardo Braun Menéndez" - Hospital G. Rawson, Buenos Aires.

BIBLIOGRAFIA

1. VEDOYA, R., MENDELZON, J., FIDELMAN, J., GAGUINE, S. y RODRIGUEZ, P.: Acción Antihipertensiva de la l-Alfa-metil-dopa. REV. ARG. CARD. (en prensa).
2. SJOERDSMA, A.: Relationships Between Alterations in Amine Metabolism and Blood Pressure. Circ. Res. 1961, 9, 734.
3. GILLESPIE, L. Jr.: Clinical Pharmacology of Newer Antihypertensive Agents, Monoamine-Oxidase and Decarboxylase Inhibitors, Breylium Tosylate and Guanethidine. Ann New York Acad. Sc. 1960, 88, 1011.
4. OATES, J. A., GILLESPIE, L. Jr., UDENFRIEND, S. and SJOERDSMA, A.: Decarboxylase Inhibition and Blood Pressure Reduction by Alfa-Methyl-3,4-Dihydroxy-dl-Phenylalanine. Science, 1960, 131, 1890.
5. GILLESPIE, L. and SJOERDSMA, A.: Monoamine Oxidase and Decarboxylase

- Inhibitors As Antihypertensive Agents. The Med. Clin. of N.A., 1961, 45, 421.
6. PAYNE, R. W., WHITSETT, T. L., CLOSE, J. H. and COGERTY, J. D.: Preliminary Report on Trial of 1-Alfa-Methyl-Dopa (Aldomet) in the Treatment of Hypertension. J. Oklahoma State Med. Ass. Aug., 1961, 430.
 7. SAJARIOS, S., STEVENS, H., FIGUEROA, A. G., MENDEZ, L. y CARDENAS, M.: Observaciones clínicas acerca del uso de tres nuevos agentes antihipertensivos. Arch. Inst. Card. de México, 1961, 475, 31.
 8. KIRKENDALL, W. M. and WILSON, W. R.: Pharmacodynamics and Clinical Use of Guanethidine, Bretylium and Methyldopa. Am. J. Card., 1962, 9, 1071.
 9. BREST, A. N. and MOYER, J. H.: Decarboxylase Inhibitors in the Treatment of Hypertension. Am. J. Card., 1962, 9, 116.
 10. SOLDATI, L. de y SUÁREZ NAVA, A.: Acción Antihipertensiva de una Nueva Droga: un Derivado de la Alfa-Metil-Dopa. Orientación Médica. 1962, 496, 88.
 11. GILLESPIE, Ld. Jr., OATES, J. A., CROUT, J. R. and SJOERDSMA, A.: Clinical and Chemical Studies with Alfa-Methyl-Dopa in Patients with Hypertension. Circulation, 1962, 25, 281.

Agradecemos a los Laboratorios Merck Sharp y Dohme por la amplia colaboración prestada, lo cual hizo posible este estudio.