

# PRAZOSIN\* COMO MONOTERAPIA INICIAL

## ESTUDIO MULTICENTRICO CENTROAMERICANO

Víctor Mario Rodríguez Ancheta\*\*

José María Garita Monge\*\*\*

Jorge Arguedas Gamboa\*\*\*

### INTRODUCCION

Aproximadamente entre el 10% y el 20% de la población total padece de hipertensión arterial.<sup>6</sup> La hipertensión arterial esencial es el factor de riesgo número uno en el desarrollo de la enfermedad isquémica del corazón, una de las principales causas de muerte en los países industrializados o en vías de desarrollo.

El tratamiento básico escalonado de la hipertensión arterial establece que el manejo de la hipertensión debe iniciarse con una droga tipo diurético.<sup>3,6</sup> Diversos experimentos han demostrado que el control de la hipertensión reduce la incidencia de accidente vascular cerebral y de la insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>2-8-9-23-24</sup> Debería por ello esperarse una reducción en la enfermedad coronaria. Sin embargo, esta expectativa no se ha cumplido.<sup>7-8-17-20</sup> Una razón por la que el tratamiento de la hipertensión no causó una mejoría en la enfermedad coronaria puede deberse a las alteraciones metabólicas inducidas por la terapia convencional. Los medicamentos diuréticos, aunque son altamente efectivos para reducir la presión arterial, tienen un efecto negativo sobre otros factores de riesgo en la enfermedad coronaria, con lo cual afectan la influencia positiva del control de la hipertensión.<sup>1</sup>

Otro aspecto importante es el replanteamiento del manejo escalonado que merece ser evaluado, es el uso automático de un segundo medicamento, cuando la respuesta terapéutica con los diuréticos no es adecuada. En su lugar, Inouye plantea la importancia de cambiar, en vez de agregar medicamentos con lo que logra mejorar el cumplimiento del paciente y reducir los efectos secundarios de los medicamentos.<sup>9</sup>

Varios autores han sugerido el prazosin como una alternativa a la terapia inicial debido a que la elevada resistencia sistémica vascular es usualmente la causa primaria de la hipertensión esencial establecida y prazosin, un antagonista alfa postsináptico, corrige esta anomalía hemodinámica, más específicamente que la mayoría de los medicamentos utilizados como drogas iniciales,

sin provocar los trastornos metabólicos asociados con los diuréticos o beta bloqueadores.<sup>4-5-11-12</sup>

Algunos investigadores han utilizado prazosin como monoterapia inicial con muy buenos resultados, estableciendo la seguridad del tratamiento con esta droga, en los pacientes hipertensos leves o moderados con dosis relativamente bajas.<sup>4-5-21</sup>

Con estas consideraciones iniciales y conociendo estudios similares, decidimos iniciar un estudio multicéntrico a nivel del área centroamericana y Panamá, excluyendo Nicaragua, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia clínica de prazosin como monoterapia en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial leve o moderada.

### MATERIALES Y METODOS

Fue seleccionado un grupo de médicos centroamericanos de diversas especialidades, quienes realizaron la evaluación en pacientes con hipertensión primaria, leve o moderada, recién diagnosticada o con hipertensión arterial esencial a pesar de dieta normosódica que no hubieran recibido otros medicamentos antihipertensivos una o dos semanas antes de iniciar la evaluación. Se consideró como hipertensión leve, una presión arterial diastólica (PAD) entre 91 y 104 mm de Hg e hipertensión moderada una (PAD) entre 105 y 114 mm de Hg.

Se excluyeron pacientes con complicaciones cardiovasculares severas, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, accidente vascular cerebral o infarto del miocardio durante los últimos seis meses; mujeres embarazadas, lactando o aquellas expuestas a embarazo, mujeres tomando anticonceptivos orales pacientes con disfunción hepática y/o renal severa y pacientes con hipertensión maligna. A todos los pacientes antes de iniciar el estudio se les realizó una historia clínica y un examen físico completo. Una vez que el diagnóstico de hipertensión se establecía, el paciente era incluido en el programa con la información solicitada en la hoja de evaluación correspondiente.

A través del programa se consideró como respuesta satisfactoria (control) la reducción de la presión diastólica a valores igual o menor de 90 mm Hg. Cualquier otra respuesta mayor de 90 mm Hg se consideró inadecuada. La dosis inicial de prazosin fue de 0,5 mg la primera

\* Minipres de Laboratorio Pfizer.

\*\* Medicina Interna - Nefrología, Asistente Servicio Nefrología, Hospital San Juan de Dios - Instructor Cátedra Fisiopatología, Universidad de Costa Rica.

\*\*\* División Farmacéutica, Pfizer S.A., San José, Costa Rica.

\*\*\* Departamento Médico, Pfizer S.A., San José, Costa Rica.

toma al acostarse. Al día siguiente y hasta el día cuatro se le administró 0,5 mg Bid y a partir del quinto día se aumentó la dosificación a 1 mg Bid. A partir de la segunda o tercera semana, si el paciente no era controlado con esta dosis se incrementaba a 2 mg Bid y era citado a una nueva visita de control dos a tres semanas después para ser nuevamente evaluado.

El programa completo se dividió en dos fases como se describe a continuación:

**Fase I:** Inicio del régimen terapéutico con una dosis de 0,5 mg al acostarse, luego 0,5 mg Bid por 3 días y a partir del quinto día 1 mg Bid.

**Fase II:** Re-evaluación del paciente y titulación del medicamento si es necesario a 2 mg Bid.

Para efectos de este análisis, se suspendía la recolección de datos al terminar esta fase, independientemente de que el paciente continuara en tratamiento con una dosis mayor o que requiriese cambio de terapia.

Todos aquellos efectos secundarios referidos espontáneamente por el paciente, se anotaban cuando a juicio médico estaban relacionados con prazosin. Se señalaba además la naturaleza, duración e intensidad de estos efectos.

## RESULTADOS

Participaron 206 médicos de los cuales 82 eran de Guatemala, 45 de El Salvador, 36 de Costa Rica, 27 de Honduras y 15 de Panamá.

Un total de 1042 pacientes iniciaron el programa de los cuales 305 no fueron evaluados debido a que no cumplieron con el protocolo establecido al inicio del programa.

Se estudió la evolución del programa en un grupo total de 718 pacientes, los cuales cumplieron los requisitos del protocolo. La edad promedio de los pacientes fue de 51,7 años, oscilando entre los 23 y 90 años. De estos pacientes 289 fueron hombres (40,30/o) y 429 mujeres (59,70/o). La distribución en edad corresponde a lo observado usualmente en la literatura médica, encontrando un elevado crecimiento a partir de los cuarenta años especialmente en el sexo femenino y un mayor grupo etario de 50 a 59 años de edad (Tabla I).

Tabla I

Edad y Sexo del Universo Estudiado			
	Hombres	Mujeres	Total
23-29 AÑOS	2	7	9
30-39 AÑOS	47	40	87
40-49 AÑOS	81	121	202
50-59 AÑOS	85	146	235
60-69 AÑOS	62	97	159
70-90 AÑOS	12	18	30
<b>TOTAL</b>	<b>289</b>	<b>429</b>	<b>718</b>

Un total de 560 pacientes (77,70/o) era de raza blanca y el resto fue de otras razas pero en proporciones muy pequeñas. La gran mayoría de los pacientes eran de Guatemala, debido a que el mayor número de médicos incluidos en este estudio provenían de este país. Sin embargo, en todos los países, cada médico controló un promedio de 3,5 pacientes (Tabla II).

Tabla II

Procedencia de los pacientes		
Guatemala	297	41,40/o
El Salvador	150	20,90/o
Costa Rica	138	19,20/o
Honduras	81	11,30/o
Panamá	52	7,20/o
<b>TOTAL</b>	<b>718</b>	<b>100 0/o</b>

En la investigación de los resultados se puede observar un control satisfactorio de la presión arterial en 698 pacientes, es decir, el 97,20/o de los pacientes analizados, con una reducción neta de la P.A. de 23,1 / 17,1 mm Hg, entendiéndose como reducción neta de la P.A. la diferencia en mm de Hg entre la presión sistólica y diastólica previa al final del tratamiento. De estos pacientes, 474 (67,90/o) fueron controlados en Fase I, es decir, con una dosis de 2 mg al día con una reducción neta de 23,2/17,3 mm Hg y 224 (32,10/o) fueron controlados en Fase II, a una dosis de 4 mg al día, con una reducción neta de 22,6/16,7 mm Hg. Estos resultados fueron estadísticamente significativos por el método de t students.

Sólo veinte pacientes no obtuvieron control satisfactorio (PAD  $\leq$  90 mm Hg) a la dosis de 4 mg al día, sin embargo estos pacientes obtuvieron una reducción en su presión arterial de 15,5/9,4 mm de Hg (N.S.). Tabla III.

Tabla III

Reducción de la Presión Arterial					
	n	Presión Arterial Inicial	Presión Arterial Final	Reducción Neta	t student
Fase I	474	164.2/103.8	141.0/86.5	23.2/17.3	<0.005
Fase II	224	162.5/102.8	139.9/86.1	22.6/16.7	<0.005
<b>Total</b>	<b>698</b>	<b>163.7/103.6</b>	<b>140.6/86.4</b>	<b>23.1/17.1</b>	<b>&lt;0.005</b>

El 18,40/o de los pacientes presentó alguna enfermedad concomitante asociada, siendo de ellas la Diabetes Mellitus la más frecuente, presente en 92 casos o sea el 12,80/o de los pacientes (Tabla IV).

Tabla IV

Enfermedades Asociadas
------------------------

Enfermedad Asociada	n	%
Diabetes Mellitus	92	12,80%
Asma Bronquial	32	4,50%
Otras	8	1,10%
Sin enfermedad asociada	586	81,60%
<b>Total</b>	<b>718</b>	<b>100,00%</b>

Del total de 1042 pacientes que iniciaron la evaluación, sólo 19 pacientes (1,80%) suspendieron el programa por efectos secundarios, siendo mareos la causa principal. Lipotimia severa que obligara a la suspensión del tratamiento, únicamente se presentó en dos casos o sea el 0,190% de los pacientes (Tabla V).

Tabla V

Pacientes que suspendieron el medicamento por efectos secundarios				
Efecto	Moderado	Severo	Total	%
Mareos	1	8	9	0,86
Nerviosismo	1	2	3	0,29
Lipotimia	—	2	2	0,19
Urticaria	—	2	2	0,19
Taquicardia	1	1	2	0,19
Cefalea	—	1	1	0,10
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>1,82</b>

En la Tabla VI pueden observarse los resultados en el total de pacientes que continuaron el estudio hasta el final y que presentaron algún efecto secundario. Estos efectos fueron de tipo leve y transitorio, y no ameritaron la suspensión del medicamento por parte del paciente, ni terapia sintomática adicional.

Tabla VI

Efectos Secundarios		
Efecto	n	%
Mareos	107	14,9
Cefalea	40	5,6
Somnolencia	33	4,6
Náusea/vómitos	15	2,1
Taquicardia	13	1,8
Lipotimia	10	1,4
Adinamia	9	1,3
Nerviosismo	9	1,3
Tinnitus	1	0,1
Prurito	1	0,1

## DISCUSION

Del análisis de estudios previos se ha podido deducir que la controversia sobre el tratamiento inicial con dro-

gas en la hipertensión es significativa.<sup>5</sup> Las causas probables que han provocado que la enfermedad coronaria en hipertensos tratados, no disminuya como sucede con la enfermedad cerebrovascular<sup>7-8-17-20</sup> están posiblemente ligadas a los efectos colaterales de las drogas que se usan inicialmente en el tratamiento escalonado, como son los diuréticos, los cuales frecuentemente producen hiperuricemia, hiperglicemia e hiperlipidemia, los cuales son, por sí solos, factores de riesgo de la enfermedad coronaria como lo demostró el estudio de Framingham.<sup>10</sup> Los betabloqueadores también son asociados con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. Estudios diversos que analizan las modificaciones sobre el perfil de los lípidos sanguíneos producidas por el uso de las drogas antihipertensivas, han demostrado que prazosin no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico del paciente<sup>13-16-22</sup>; y algunos autores, por el contrario, han encontrado que prazosin aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) conocida como factor protector de riesgo coronario.<sup>22</sup>

En la revisión de los datos obtenidos en el presente trabajo podemos concluir que la muestra estudiada según la edad (promedio 51,7 años) y los datos registrados se identifican con los presentados en la literatura en donde encontramos que la mayoría de los casos de hipertensión prevalecen en este grupo de edad.<sup>4</sup>

En los datos obtenidos de los casos que completaron el estudio notamos un predominio del sexo femenino (600/o) sobre el sexo masculino (400/o). En cuanto a raza, la blanca fue marcadamente predominante (770/o).

El objetivo primordial del presente estudio, quedó completamente demostrado ya que se comprobó que prazosin fue efectivo en el control de la presión arterial leve y moderada en el 97,20% de los pacientes, lográndose en estos pacientes una disminución neta de la presión arterial sistólica y diastólica de 23 y 17 mm de Hg, respectivamente. De acuerdo con los resultados 474 pacientes fueron controlados durante la fase I o sea a una dosis de 2 mg por día de prazosin y 224 durante la fase II o sea, a una dosis de 4 mg por día. Sólo 20 pacientes no lograron ser controlados (PAD  $\leq$  90 mm de Hg). En el presente estudio, al igual que en publicaciones previas, se demostró, que prazosin es efectivo como monoterapia inicial con dosis relativamente bajas<sup>3-4-5</sup> aunque el producto puede indicarse en dosis diarias hasta de 20 mg.<sup>9</sup> Los resultados alcanzados demuestran la eficacia de usar prazosin en hipertensos recién diagnosticados o no controlados con otras drogas, tal y como ha sido demostrado por otros autores.<sup>5-18</sup>

En este estudio encontramos que la Diabetes Mellitus (12,80/o) y el Asma Bronquial (4,50/o) fueron las enfermedades concomitantes más frecuentes y al igual que otros investigadores observamos que prazosin puede administrarse sin problemas en este tipo de pacientes.<sup>18</sup>

En referencia a los efectos colaterales del 680/o de los pacientes no presentó ninguno y en los que se presentaron la gran mayoría fueron leves y transitorios, sin

requerir tratamiento específico ni necesitar la suspensión del medicamento. Todo esto confirma la información de la literatura sobre efectos colaterales ocasionales y generalmente leves en la terapia antihipertensiva con prazosin.<sup>3-4-5-18</sup>

Un pequeño porcentaje de pacientes (1,80/o) presentó efectos colaterales que ameritaron que el paciente suspendiera el tratamiento y como mencionamos anteriormente, lipotimia como causa de suspensión del medicamento fue insignificante, lo que pone de nuevo en evidencia lo ya descrito en la investigación clínica mundial de que este efecto secundario no representa mayor incidencia si las dosis se manejan adecuadamente.<sup>18</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio multicéntrico centroamericano con 718 pacientes, con hipertensión leve o moderada, a los cuales se les administró prazosin, como monoterapia inicial.

Los resultados obtenidos demuestran la eficacia de prazosin, ya que se logró controlar con muy buen resultado (PAD  $\leq$  90 mm Hg) el 97,20/o de los pacientes estudiados. Asimismo se demostró la seguridad de la droga en pacientes con enfermedad asociada, tales como diabetes mellitus y asma bronquial.

Los efectos colaterales fueron muy pocos y leves y, solamente un pequeño porcentaje (1,80/o) de los pacientes ameritaron la suspensión del tratamiento.

Este estudio confirma la efectividad y seguridad de prazosin como monoterapia inicial de la hipertensión arterial a dosis bajas, en un número representativo de pacientes del área centroamericana.

### SUMMARY

The results of a multicenter study in Central America of prazosin as initial monotherapy in 718 mild and moderate hypertensive patients are presented.

Final results demonstrated an effective blood pressure control (DBP  $\leq$  90 mm Hg) in 97,20/o of patients. The safe administration of prazosin to patients with concomitant diseases such as bronchial asthma and diabetes mellitus was demonstrated. Reported side effects were few and minor with only 1,80/o of patients discontinuing the treatment.

This study demonstrated the efficacy and safety of prazosin as initial monotherapy in hypertension.

### AGRADECIMIENTO

Deseamos dejar patente el agradecimiento, por su colaboración y participación en este estudio multicéntrico, a los 206 médicos centroamericanos quienes con su esfuerzo hicieron posible esta evaluación.

### REFERENCIAS

1. Ames R. Negative Effects of Diuretic Drugs on Metabolic

Risk Factors for Coronary Heart Disease. Possible Alternative Drug Therapies, *Am. J. Cardiol.* 51:632-638, 1983.

2. Beevers Dg, Fairman M.J., Hamilton M. *et al.* Antihypertensive Treatment and the Course of Established Cerebral Vascular Diseases. *Lancet* 1973, 1, 1407-1409.
3. Colón P. Evaluación de prazosin en Puerto Rico como agente de primer paso y monoterapia en el tratamiento de la hipertensión leve y moderada.
4. Cornejo A. *et al.* El uso de Prazosin como Primera Alternativa en la Terapia Antihipertensiva. *Revista Médica de Costa Rica LIII* (495) 39-42, 1986.
5. De Gandarias, Leonel. Prazosin en la Hipertensión Arterial Leve. Estudio Multicéntrico. Trabajo presentado al IV Congreso Nacional de Medicina Interna, Guatemala, febrero 1986. In Press.
6. Genest, J. *et al.* (Eds) Hypertension: Physiopathology and Treatment, New York, McGraw Hill, 1977.
7. Gordon T., Kannel W.B. Premature Mortality from Coronary Heart Disease. The Framingham Study *JAMA* 1971, 215, 1617-1625.
8. Helgeland A. Treatment of Mild Hypertension. A five Year Controlled Drug Trial. The Oslo Study. *Am. J. Medicine*, 1980; 69:725-732.
9. Inouye, *et al.* Monotherapy in Mild to Moderate Hypertension. Comparison of Hydrochlorothiazide, Propranolol and Prazosin. *Am. J. Cardiol.* 53:24A-28A, 1984.
10. Kannel, W.B. *et al.* Epidemiologic Assessment of the Role of Blood Pressure on Stroke. The Framingham Study. *JAMA* 214:301, 1970.
11. Kaplan, N. New Choices for the Initial Drug Therapy of Hypertension (editorial) *Am. J. Cardiol.* 1983, 51:1786-1788.
12. Kaplan N. Therapy of Mild Hypertension: An Overview. *American J. Cardiol.* 1984, 53:2A8A.
13. Kokubu T. *et al.* The Effect of Prazosin on the Serum Lipids. *Journal of Cardiovascular Pharmacol* 4 (Suppl. 2) S228-S232, 1982.
14. Krishnam I, *et al.* The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 140:1280-5, 1980.
15. Leichter S.B., Baumgardner B.: Effects of chronic prazosin therapy on intermediary metabolism in diabetic patients. *J. Cardiovascular Med. (special suppl.)*: 38-42, 1981.
16. Leren, P. Effect of Alpha and Beta Blocker Therapy on Blood Lipids. European Experience *Am. J. Med.* 76 (2A) 67-71, 27 Feb. 1984.
17. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1982, 248:1465-1477.
18. Okun R., Eficacia de Prazosin como Tratamiento Antihipertensivo Inicial. *American Journal of Cardiology*, Vol. 24, febrero 83.
19. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980:1:1261-1267.
20. Rosenman R.H., Brand R.J., Sholtz Rl, Friedmann M., Multivariate Prediction of Coronary Heart Disease During 8.5 year Follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am. J. Cardiol.* 1976. 37-903-910.
21. Scharf S. *et al.* Cardiovascular Consequences of Primary Antihypertensive Therapy with Prazosin Hydrochloride *Am. J. of Cardiol* 1984, 53:32A-36A.
22. Velasco M. *et al.*, Effect of Prozosin on Blood Lipids and on Thyroid Function in Hypertensive Patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, Vol. 4 (Suppl 2) 1982.
23. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: I Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 115 mm Hg Through 129 mm Hg *JAMA* 1967, 202:1028-1034.
24. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: II Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 90 mm Hg Through 114 mm Hg. *JAMA* 1970. 213-1143-1152.