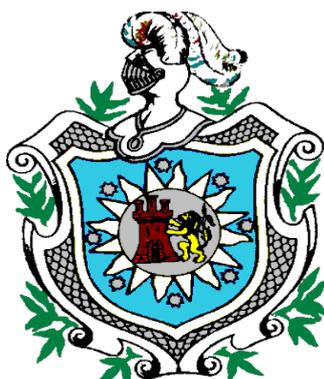


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADA EN QUÍMICA-FARMACÉUTICA**



TÍTULO: Bradicardia asociada al Atenolol en pacientes de 40 a 65 años con Hipertensión Arterial Crónica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón, Agosto - Noviembre 2010.

Autores: Bra. María Laura Olivares Guerrero.
Bra. Silvia Elena Velásquez Aguirre.

Tutora: Lic. Yanett de la Concepción Mora
Vargas

Managua, Noviembre 2010

DEDICATORIA

A Dios, origen y multiplicidad de la vida, por darnos sabiduría, paciencia y entusiasmo en el desarrollo de este trabajo investigativo.

A nuestros padres, por su apoyo incondicional, comprensión depositada en nosotros, porque con su esfuerzo han exaltado nuestra motivación para culminar nuestros estudios universitarios y por instarnos a conquistar nuevas metas.

Y finalmente a todos los lectores, por que día a día buscan información en beneficio de la ciencia.

*Br. María Laura Olivares Guerrero.
Br. Silvia Elena Velásquez Aguirre.*

AGRADECIMIENTO

Es menester manifestar nuestro sincero agradecimiento a nuestra tutora la Licenciada en química farmacéutica Yanett Mora Vargas, por haber compartido sus conocimientos y experiencia, con perseverancia ejemplar, por su motivación y coordinación en la realización del presente trabajo.

A la dirección de docencia del hospital escuela Roberto Calderón Gutiérrez por habernos brindado el acceso a las fuentes y medios de información necesarios.

Finalmente a todas aquellas personas que de forma directa o indirecta colaboraron de manera incondicional.

*Br. María Laura Olivares Guerrero.
Br. Silvia Elena Velásquez Aguirre.*

OPINION DEL TUTOR

Tribunal Examinador Licenciatura en Química–Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: Bradicardia asociada al Atenolol en pacientes de 40 a 65 años con Hipertensión Arterial Crónica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón, Agosto - Noviembre 2010, desarrollado en la temática de Farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2010, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de la Bra. María Laura Olivares Guerrero y de la Bra. Silvia Elena Velásquez Aguirre, estudiantes de esta Universidad.

En éste Seminario monográfico se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad de Atenolol al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de éstas.

La dedicación de los autores durante el período de elaboración de este Seminario Monográfico, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas

Tutora

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y retrospectivo en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010 en el centro de referencia nacional médico quirúrgico Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez ubicado en el costado oeste del mercado Roberto Huembes, en el departamento de Managua, con el fin de evaluar la Bradicardia asociada a Atenolol en pacientes de 40 a 65 años con hipertensión arterial crónica.

El universo lo constituyen Pacientes que asistieron al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y fueron atendidos en el servicio de cardiología con Hipertensión arterial crónica, de este universo se tomó una población de 10 pacientes con tratamiento con Atenolol de los cuales tres presentaron Bradicardia, como reacción adversa al uso de este medicamento siendo estos pacientes nuestra muestra.

Para la recolección de la información se utilizó el expediente clínico del paciente y se aplicó en éstos una ficha de recolección de datos, que contiene cada una de las variables de interés. Los datos recopilados se procesaron al final en una base de datos estadística creada en el programa SPSS 17.0 para proceder al análisis y discusión de los resultados.

Dentro de los resultados obtenidos los datos más relevantes muestran que solo 3 de 10 pacientes presentaron bradicardia como reacción adversa al atenolol, de los cuales el 66.66% (2 pacientes) presentaron factores que los predisponen a la aparición de ésta y el 100% (3 pacientes) de ellos tenía una o dos patologías asociadas.

De los 3 casos solo 1 fue reportado en el expediente clínico, sin embargo al paciente no se le cambió el tratamiento por lo que no presentaba ningún factor predisponente, sin embargo esto representa un riesgo para el mismo, los otros dos casos fueron identificados por las frecuencia cardíaca que fueron por debajo de los 60 latidos por minuto (Valores por debajo de los 60 latidos por minuto es bradicardia) y a estos pacientes si se les cambio el tratamiento.

Cabe señalar que la muestra de nuestro estudio es pequeña considerando que el tiempo de estudio es amplio, esto se debe a que las reacciones adversas son relativamente frecuentes y en la mayoría de los casos no se reportan en los expedientes clínicos, lo que hace necesario poner atención en ellas.

ÍNDICE

	Página
Apartado I: Generales	
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	2
1.3 Justificación	3
1.4 Planteamiento del Problema	4
1.5 Objetivos	
Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
1.6 Hipótesis	6
Apartado II: Marco Teórico	
2.1 Farmacovigilancia	7
2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas	11
2.3 Hipertensión Arterial Crónica	14
2.4 Atenolol	21
Apartado III: Diseño Metodológico	
3.1 Tipo de estudio	34
3.2 Descripción del ámbito de estudio	34
3.3 Universo, Población y Muestra	35
3.3.1 Criterios de inclusión	35
3.3.2 Criterios de exclusión	36
3.4 Variables	
3.4.1 Enumeración de las variables	
Variables Independientes	37
Variables Dependientes	37

3.4.2 Operacionalización de variables	38
3.5 Material y Método	
3.5.1 Materiales para recolectar información	39
3.5.2 Materiales para procesar la información	39
3.5.3 Método	39
Apartado VI	
4.1 Resultados	40
4.2 Análisis y Discusión de los Resultados	42
Apartado V	
5.1 Conclusiones	50
5.2 Recomendaciones	51
Bibliografía	52
Glosario	
Anexos	

APATADO I
GENERALES

1.1 INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial es un parámetro biológico de marcada variabilidad con tendencia a elevar el riesgo cardiovascular. En pacientes con hipertensión mantenida se asocia una elevada Morbimortalidad por lesión de órganos como arterias, corazón, cerebro y riñón.

Una vez establecida la hipertensión arterial, el tratamiento farmacológico sugiere en muchos casos la administración de betabloqueadores para disminuir la presión arterial, en cuyo grupo se encuentra el atenolol, que presenta buena tolerancia y eficacia, sin embargo su acción farmacológica reduce la frecuencia cardíaca y como efecto de esto se manifiesta la bradicardia como reacción adversa medicamentosa.

El atenolol es un compuesto bloqueador de los receptores beta adrenérgicos caracterizado por cardioselectividad, es decir, actúa preferentemente sobre los receptores adrenérgicos 1 del corazón, y como consecuencia reducen la frecuencia cardíaca, en lentecen la conducción y aumentan el período refractario del nodo aurículo-ventricular, dando origen a la bradicardia extrema y bloqueo aurículo-ventricular.

Con la finalidad de evaluar una de las reacciones adversas que provoca el uso del atenolol, se realizó la presente investigación, en la cual se determinó la prevalencia de la bradicardia, es decir el número de casos de bradicardia en la población de estudio en tiempo determinado y la incidencia por medio del estudio de la frecuencia de los acontecimientos de ésta durante el mismo período y en relación a la población en la que ocurre.

Con esto se estará definiendo los grupos etarios más propensos, tomando en cuenta que los factores predisponentes como enfermedades asociadas, fármacos concomitantes y el estilo de vida incrementan el riesgo de reacciones adversas y minimiza la seguridad del medicamento.

1.2 ANTECEDENTES

Nicaragua actualmente no cuenta con un centro de farmacovigilancia que se dedique a la investigación de las reacciones adversas medicamentosas y que brinde información sobre datos epidemiológicos que garanticen la seguridad de los medicamentos.

El Atenolol es un medicamento de uso común para el tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo no se han encontrado registros sobre estudios de farmacovigilancia realizados en Nicaragua relacionados a éste medicamento y por lo tanto se carecen de datos estadísticos sobre la aparición de sus reacciones adversas en la población nicaragüense.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Debido a la constante preocupación sobre las reacciones adversas de los medicamentos y su estudio como farmacovigilancia, se decidió realizar este estudio sobre la bradicardia asociada al uso de atenolol, siendo ésta una de las reacciones adversas cardiovasculares producidas por dicho medicamento, que se observa en pacientes hipertensos crónicos, tomando en cuenta que la hipertensión es una patología que afecta una proporción significativa de la población nicaragüense y éste medicamento es considerado como una de las opciones de entrada para el tratamiento hipotensor, lo que aumenta las cifras de consumo y por tanto el riesgo de sus reacciones adversas.

En pacientes con hipertensión arterial crónica en tratamiento con atenolol la manifestación de bradicardia asociada a la acción farmacológica de este medicamento es preocupante desde el punto de vista de la seguridad terapéutica, esto significa, que no se conoce exactamente la frecuencia con que aparece o reaparece la bradicardia, además es necesario tomar en cuenta los factores predisponentes y a partir de ellos evaluar la relación riesgo - beneficio de dicho medicamento y preocuparnos por los problemas relacionados al uso de éste medicamento.

Como Químicos Farmacéuticos somos responsables de jugar un rol dentro de la farmacovigilancia para crear las bases en la prevención de la bradicardia asociada a atenolol en la población nicaragüense y contribuir a la seguridad del mismo, logrando que se busquen métodos que permitan evaluar los riesgos y beneficios potenciales en relación a su uso.

Con este estudio, se pretende que los resultados obtenidos sirvan para crear acciones reguladoras en el tratamiento hipotensor de este betabloqueador cardioselectivo 1 y para que se conozca mejor el perfil de seguridad del mismo a través del monitoreo de sus reacciones adversas y de la medicina basada en evidencias, contribuyendo de esta manera a la farmacovigilancia que tanto hace falta en nuestro país.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El atenolol es uno de los medicamentos que ha mostrado utilidad terapéutica en un amplio número de enfermedades cardiovasculares, en pacientes con hipertensión arterial crónica y manifiesta como reacción adversa la bradicardia, la cual esta asociada directamente a la acción farmacológica de éste medicamento.

El atenolol resulta eficaz y efectivo en contrarrestar el cuadro clínico de presión arterial elevada, sin embargo la preocupación de la presencia de dicha reacción adversa suma importancia en la evaluación del riesgo - beneficio, lo que permite preguntarnos:

¿Es la bradicardia la reacción adversa medicamentosa asociada a atenolol que afecta a los pacientes de 40 a 65 años con hipertensión arterial crónica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez – Managua? Por lo tanto: ¿Es seguro utilizar atenolol en pacientes hipertensos crónicos?

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la Bradicardia asociada al Atenolol en pacientes de 40 a 65 años con hipertensión arterial crónica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, Agosto - Noviembre 2010

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características de los pacientes con hipertensión arterial crónica en estudio.

Identificar los factores predisponentes a la bradicardia producida por Atenolol en pacientes hipertensos crónicos.

Determinar los factores de riesgo del paciente hipertenso crónico expuesto al tratamiento con atenolol.

Interpretar la relación Riesgo - Beneficio del consumo de Atenolol en pacientes con hipertensión arterial crónica.

1.6 HIPÓTESIS

La Bradicardia producida por atenolol es la reacción adversa que requiere una evaluación del Riesgo - Beneficio del tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial crónica en el grupo etario de 40 a 65 años de edad.

APARTADO II
MARCO TEÓRICO

2.1 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es definida por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas. Identifica y valora los efectos del tratamiento farmacológico en el conjunto de la población o en subgrupo de pacientes expuestos a tratamientos específicos.

Es también una rama de la farmacoepidemiología que se extiende a otros problemas relacionados con el medicamento como falta de efectividad, mal uso y abuso de fármacos. También contribuye a la detección de medicamentos falsificados e ilegítimos. Esta estrategia está dirigida a identificar y evaluar los problemas generados espontáneamente o por patrones de uso de medicamentos en diversas regiones de un país. (9)

El objetivo principal de la farmacovigilancia es la evaluación de la relación Riesgo - Beneficio de los medicamentos, y la comunicación de esta evaluación a médicos y pacientes, por esta razón la farmacovigilancia en Nicaragua es una necesidad.

NECESIDAD DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los fármacos se aprueban en base a la eficacia y seguridad que han demostrado durante Ensayos Clínicos de Fases I, II y III. Estos ensayos clínicos observan los efectos de cada fármaco estudiado en un grupo de personas, más o menos numeroso según sea el objetivo del estudio. (9)

La información recogida en la fase previa a la comercialización de un medicamento es inevitablemente incompleta en cuanto a la posibilidad de la presentación de una Reacción Adversa porque:

Los estudios pre-clínicos en animales no son suficientes para predecir la seguridad del fármaco en seres humanos.

(9) [http:// www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf](http://www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf), programadefarmacovigilancia

Los pacientes de los Ensayos Clínicos pre-aprobación son seleccionados, y de número limitado. Las condiciones de utilización del medicamento están muy controladas, lo que no sucede en la práctica clínica habitual.

El tiempo de los ensayos clínicos pre-aprobación es limitado.

No hay experiencia con la administración del fármaco a largo plazo. Deben tratarse al menos 30.000 personas con un medicamento para tener la seguridad de que no va a presentarse una reacción adversa muy rara (frecuencia 1:10.000), que puede ser grave.

En general, hasta la comercialización de un fármaco no se dispone de suficiente información sobre Reacciones adversas raras pero graves, toxicidad con el uso crónico del medicamento, seguridad del medicamento en determinados grupos de pacientes (niños, ancianos, embarazadas) o interacciones fármaco- fármaco o fármaco- alimento.

La Farmacovigilancia es necesaria para establecer el perfil de seguridad de los medicamentos comercializados. Los Ensayos Clínicos previos a la aprobación no pueden aportar todos los datos necesarios debidos principalmente a sus limitaciones en número de pacientes y tiempo.

UTILIDAD DE LA FARMACOVIGILANCIA

Las Reacciones Adversas a Medicamentos constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad, son también una causa del aumento del gasto en salud, ya que pueden producir hospitalizaciones y requerir tratamiento farmacológico y no farmacológico.

El porcentaje de hospitalizaciones causadas por Reacciones Adversas a Medicamentos se calcula en un 10% en diferentes países. (9)

(9) [http:// www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf](http://www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf), programadefarmacovigilancia

El conocimiento de los posibles efectos indeseados de los medicamentos, de su frecuencia y gravedad es indispensable para una correcta evaluación de la relación Riesgo - Beneficio entre el efecto terapéutico buscado y los posibles efectos adversos del medicamento.

La Farmacovigilancia y la comunicación de la información sobre Reacciones Adversas de Medicamentos sirven para que los médicos estén advertidos de estos efectos adversos, eviten que más pacientes los padezcan y crear conciencia en el personal de salud para que registren en los expedientes clínicos las diferentes reacciones adversas que se presenten.

MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consiste en:

Reporte de un caso: Notificación espontánea de reacciones adversas o publicaciones
Serie de casos
Estudios de cohortes
Estudios de casos y controles
Ensayos clínicos controlados.

SITUACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA

Nuestro país aun no cuenta con un sistema de Farmacovigilancia aunque se realizan esfuerzos para su práctica, en base a la información publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la asociación de drogas y alimentos (Foods and Drugs Association, FDA).

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación y Acreditación de Medicinas y Alimentos del Ministerio de salud (MINSAL), con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de

farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

(1)

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de Farmacovigilancia en el país, dado que es clara su utilidad. Se han llevado a cabo algunas capacitaciones, distribución de fichas, pero de manera aislada y sin mayor impacto.

La Farmacovigilancia en Nicaragua ayudaría a:

Recordar que se debe incluir al fármaco en todos los diagnósticos diferenciales.

Conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos disponibles.

Mejorar y ajustar los diagnósticos.

Facilitar las acciones reguladoras.

Garantizar a los consumidores que los medicamentos que consumen tienen una adecuada relación Riesgo - Beneficio y que el sistema de salud cumple con su responsabilidad de vigilar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados y no se limita únicamente a aprobar su comercialización.

El estudio de las reacciones adversas es un tema de preocupación para la farmacovigilancia es por ello que en la actualidad el interés principal se debe centrar en la selección de medicamentos partiendo de los conceptos de eficacia, relación Riesgo - Beneficio y relación Costo - Beneficio, además resulta necesario conocer el impacto sanitario de estas reacciones producidas por los medicamentos y para ello es útil examinar su gravedad y frecuencia sabiendo que son un problema clínico importante y común en la práctica médica cotidiana.

(1).Acción Internacional por la Salud (AIS) Nicaragua, Coordinación Internacional de Medicamentos Esenciales (COIME), boletín N° 27, Septiembre 2005.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), es «cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas». (17)

Es decir, es todo efecto no deseado, perjudicial, producido por un medicamento, que se presenta a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos. Las reacciones adversas pueden ser producidas por sustancias propias del medicamento, como el principio activo o el o los excipientes, o también por contaminantes externos o interacciones entre dos o más medicamentos. (9)

No todas las reacciones adversas se detectan en los estudios clínicos antes de comercializar los medicamentos. Cuando se autoriza un medicamento para su comercialización se tienen datos sobre su actividad farmacológica y no sobre las reacciones adversas. Además su toxicidad potencial se ha probado exhaustivamente en diversos estudios clínicos, lo que permite cuantificar una parte de sus efectos adversos, sobre todo aquellos con una frecuencia superior a 1 por cada 500 personas expuestas y tras períodos cortos de exposición.

Aquellos efectos que ocurren con menor frecuencia y los que para producirse requieren períodos de exposición largos o que ocurren en subpoblaciones que normalmente no participan en los ensayos clínicos controlados, no pueden detectarse, sin embargo pueden ser tan graves como para desequilibrar su relación riesgo/ beneficio, tanto así que alrededor del 3 % de los nuevos principios activos que se autorizan son retirados del mercado por razones de seguridad y una parte importante sufre modificaciones en sus condiciones de autorización. (1)

(1) Acción Internacional por la Salud (AIS) Nicaragua, Coordinación Internacional de Medicamentos Esenciales (COIME), boletín N° 27, Septiembre 2005.

(9) <http://www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf>, programadefarmacovigilancia

(17) http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_adversa_a_medicamentos#conceptos_que_pueden_confundirse_con_RAM

CLASIFICACIÓN

Las RAM pueden clasificarse de diversos modos, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema. (17)

Las clasificaciones más usadas son:

Según el mecanismo de producción, hay 4 tipos:

Tipo A o farmacológica: Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

Tipo B o idiosincrática: Se debe, por lo general, a dos grupos:

Idiosincrasia verdadera: Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera "normal" por ser estadísticamente mayoritario en nuestra especie.

Idiosincrasia adquirida o alergia: Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente

Tipo C o efectos a largo plazo: Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica.

Tipo D o efectos de latencia larga: Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años.

Según la incidencia:

Muy frecuente: se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. (Se expresa $\geq 1/10$)

(17) http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_adversa_a_medicamentos#conceptos_que_pueden_confundirse_con_RAM

Frecuente: menos de 1/10 pero más que 1/100
Infrecuente: menos de 1/100 pero más de 1/1000
Rara: menos de 1/1000 pero más de 1/10000
Muy rara menos de 1/10000.

Según la gravedad:

Grave: cualquier RAM que sea: mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.
No grave: las que no cumplan los criterios anteriores.

Según el grado de conocimiento de la RAM:

Conocida: aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.

Poco conocida: hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.

Desconocida: no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.
Contraria al mecanismo de acción: y además no descrita.

FACTORES DE RIESGO

En las RAM tipo A los factores más interesantes serían:

- Cambios biofarmacéuticos.
- Modificaciones farmacocinéticas.
- Enfermedades previas.
- Variaciones farmacogenéticas.
- Modificaciones farmacodinámicas.
- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Interacción farmacológica.

En las RAM tipo B los factores más importantes dependen del propio sujeto, de sus características, que estarán habitualmente determinadas genéticamente. Existen algunos grupos en especial riesgo: niños, ancianos y polimedicados.

Los polimedicados son pacientes a los que las propias enfermedades de base hay que añadir un elevado número de fármacos tomados además habitualmente de forma crónica. Esto favorece la aparición de interacciones entre diferentes fármacos, aumentando tanto el riesgo de RAM como la gravedad de la misma.

2.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

La hipertensión se refiere a un cuadro de presión arterial elevada, independientemente de la causa, no causa síntomas durante muchos años (hasta que lesiona un órgano vital).

Cuando se toma la presión arterial, se registran dos valores. El más elevado se produce cuando el corazón se contrae (sístole); el más bajo corresponde a la relajación entre un latido y otro (diástole). La presión arterial se transcribe como la presión sistólica seguida de una barra y, a continuación, la presión diastólica.

La presión arterial elevada se define como una presión sistólica en reposo superior o igual a 140 mm Hg, una presión diastólica en reposo superior o igual a 90 mm Hg, o la combinación de ambas. En la hipertensión arterial, generalmente, tanto la presión sistólica como la diastólica son elevadas. (14)

FISIOPATOLOGÍA

La presión arterial es una variable hemodinámica definida matemáticamente por:

$PA = VM \times RP$ donde: PA: presión arterial, VM: volumen minuto, RP: resistencia periférica.

La presión arterial es directamente proporcional al producto del volumen minuto por la resistencia periférica donde el volumen minuto es la expresión de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico

(14) http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_025.html, Manual Merck de información médica para el hogar, sección 3, Enfermedades cardiovasculares, Hipertension Arterial, capítulo 25

La elevación de la presión en las arterias puede deberse a varios mecanismos. Por ejemplo, el corazón puede bombear con más fuerza y aumentar el volumen de sangre que expulsa con cada latido. Otra posibilidad es que las grandes arterias pierdan su flexibilidad normal y se vuelvan rígidas, de modo que no puedan expandirse cuando el corazón bombea sangre a través de ellas. Por esta razón, la sangre proveniente de cada latido se ve forzada a pasar por un espacio menor al normal y la presión aumenta.

La presión arterial se incrementa de forma similar en la vasoconstricción (cuando las minúsculas arterias [arteriolas] se contraen temporalmente por la estimulación de los nervios o de las hormonas circulantes). Por último, la presión arterial puede aumentar si se incrementa el aporte de líquidos al sistema circulatorio. Esta situación se produce cuando los riñones funcionan mal y no son capaces de eliminar suficiente sal y agua. El resultado es que el volumen de sangre aumenta y, en consecuencia, aumenta la presión arterial.

Por el contrario, si la función de bombeo del corazón disminuye, si las arterias están dilatadas o si se pierde líquido del sistema, la presión desciende. Las modificaciones de estos factores están regidas por cambios en el funcionamiento renal y en el sistema nervioso autónomo (la parte del sistema nervioso que regula varias funciones del organismo de forma automática).

El sistema nervioso simpático, que forma parte del sistema nervioso autónomo, es el responsable de aumentar temporalmente la presión arterial cuando el organismo reacciona frente a una amenaza. (14)

El sistema nervioso simpático incrementa la frecuencia y la fuerza de los latidos cardíacos. También produce una contracción de la mayoría de las arteriolas, pero en cambio dilata las de ciertas zonas, como las de los músculos, donde es necesario un mayor suministro de sangre.

Además, el sistema nervioso simpático disminuye la eliminación de sal y agua por el riñón y, en consecuencia, aumenta el volumen de sangre. Así mismo, produce la liberación de las hormonas adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina), que estimulan el corazón y los vasos sanguíneos.

(14) http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_025.html, Manual Merck de información médica para el hogar, sección 3, Enfermedades cardiovasculares, Hipertension Arterial, capítulo 25

Por otro lado, los riñones controlan la presión arterial de varios modos. Si la presión arterial se eleva, aumenta la eliminación de sal y agua, lo que hace descender el volumen de sangre y normaliza la presión arterial.

A la inversa, si la presión arterial disminuye, los riñones reducen la eliminación de sal y agua; en consecuencia, el volumen sanguíneo aumenta y la presión arterial retorna a sus valores normales. Los riñones también pueden incrementar la presión arterial secretando una enzima denominada renina, que estimula la secreción de una hormona llamada angiotensina que, a su vez, desencadena la liberación de aldosterona.

Siempre que por cualquier causa se produzca un aumento de la presión arterial, se desencadena un mecanismo compensatorio que la neutraliza y mantiene la presión en unos niveles normales.

CAUSAS

En aproximadamente el 90 por ciento de las personas con presión arterial elevada, la causa es desconocida. Tal situación se denomina hipertensión esencial o primaria. La hipertensión esencial puede tener más de una causa. Probablemente, una combinación de diversos cambios en el corazón y en los vasos sanguíneos produce la subida de la presión arterial.

Cuando la causa es conocida, la afección se denomina hipertensión secundaria. Entre el 5 y el 10 por ciento de los casos de hipertensión arterial tienen como causa una enfermedad renal. Entre el uno y el dos por ciento tienen su origen en un trastorno hormonal o en el uso de ciertos fármacos como los anticonceptivos orales (píldoras para el control de la natalidad). (14)

La obesidad, un hábito de vida sedentario, el estrés y el consumo excesivo de alcohol o de sal probablemente sean factores de riesgo en la aparición de la hipertensión arterial en personas que poseen una sensibilidad hereditaria.

(14) http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_025.html, Manual Merck de información médica para el hogar, sección 3, Enfermedades cardiovasculares, Hipertension Arterial, capítulo 25

El estrés tiende a hacer que la presión arterial aumente temporalmente, pero, por lo general, retorna a la normalidad una vez que ha desaparecido. Se cree que en las personas propensas, estos breves aumentos en la presión arterial causan lesiones que, finalmente, provocan una hipertensión arterial permanente, incluso cuando el estrés desaparece.

SÍNTOMAS

Habitualmente, la hipertensión arterial es asintomática, a pesar de la coincidencia en la aparición de ciertos síntomas que mucha gente considera (erróneamente) asociados a la misma: cefaleas, hemorragias nasales, vértigo, enrojecimiento facial y cansancio. Aunque las personas con una presión arterial elevada pueden tener estos síntomas, también pueden aparecer con la misma frecuencia en individuos con una presión arterial normal.

En caso de hipertensión arterial grave o de larga duración que no recibe tratamiento, los síntomas como cefaleas, fatiga, náuseas, vómitos, disnea, desasosiego y visión borrosa se producen por lesiones en el cerebro, los ojos, el corazón y los riñones. Algunas veces, las personas con hipertensión arterial grave desarrollan somnolencia e incluso coma por edema cerebral (acumulación anormal de líquido en el cerebro).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Un estudio realizado hace dos años por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reveló que el 20 por ciento de la población de Managua padece de hipertensión arterial.

Según el Centro Nacional de Cardiología, los índices de casos de hipertensión arterial se mantienen normales gracias al programa que ejecuta el Ministerio de Salud, que consiste en atención especial médica al hipertenso, donde a cada paciente se le facilita los medicamentos y los exámenes necesarios que requiere. (15)

(15) <http://www.radiolaprimerisima.com/general/76804>, 18 de mayo 2010

Los bloqueadores beta están indicados en el tratamiento de la hipertensión, para el control adecuado de la presión arterial se sugiere el uso combinado de dos o más fármacos antihipertensivos, el tratamiento farmacológico debe reducir también la morbilidad y la mortalidad, y la selección de un fármaco específico debe estar basada en el perfil del paciente.

Por tanto, los bloqueadores beta deben ser considerados como el tratamiento de primera elección, solos o combinados, en pacientes con infarto de miocardio previo, cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda asintomática, diabetes o riesgo elevado de enfermedad coronaria, sobre la base de la eficacia de estos fármacos en estos grupos de población.

En ensayos clínicos el tratamiento de la hipertensión con bloqueadores beta estaba asociado con una mejoría de los resultados a largo plazo, incluida una reducción de la mortalidad, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca, como resultado la mortalidad de todo tipo fueron menores en el grupo de bloqueadores beta (metoprolol, pindolol o atenolol) que en el grupo placebo.

En otros ensayos clínicos se demostró que no se observó una reducción de las complicaciones cardiovasculares en el grupo tratado con atenolol comparado con placebo o diuréticos en pacientes hipertensos sin historia previa de infarto de miocardio, angina e insuficiencia cardíaca. En otro estudio, los bloqueadores beta (metoprolol, atenolol o propranolol) no mejoraron el resultado clínico en comparación con los diuréticos.

En ensayos clínicos más recientes, los bloqueadores beta comparados con los bloqueadores de los canales de calcio y los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron igualmente efectivos para reducir la presión arterial y los riesgos cardiovasculares. (11)

(11) http://elsevier.es/cardio/ctl_servlet?_f=40&ident=13070510, José López; Karl Swedberg; John McMurray y otros, revista española de cardiología online, Documento de consenso de expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, enero 2005

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Aunque a veces ha sido la hipertensión considerada una enfermedad asintomática o un parámetro físico más o menos arbitrariamente, no cabe la menor duda que la hipertensión se puede considerar una entidad nosológica bien definida y de valor pronóstico incuestionable.

Las consecuencias médicas de no tratarla, considerada en tasas de morbilidad y mortalidad, se manifiestan dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general. Así lo que se pretende mejorar con el empleo de agentes antihipertensores es la disminución de esta probabilidad de padecer estos riesgos, más que el tratamiento propiamente dicho de una condición sintomática específica.

En otras palabras un fármaco antihipertensor no es simplemente un agente hipotensor con un perfil asumible de reacciones adversas sino un agente capaz de modificar el curso natural del estado hipertensivo y prevenir las complicaciones, objetivo principal del tratamiento.

El tratamiento médico de la hipertensión se inicia con la introducción de los simpaticolíticos y bloqueantes ganglionares en la década de los cincuenta. Posteriormente se introdujo el empleo de los diuréticos tiazídicos e hidralazina, conociéndose a partir de entonces una sucesiva e interrumpida serie de fármacos hipotensores dotados de mecanismos de acciones diversas, eficacia generalmente similar y de reacciones adversas diferentes. (6)

Con el transcurso del tiempo y por la evolución de los criterios terapéuticos acordes con el desarrollo de la farmacología, numerosos fármacos han perdido su vigencia. Durante muchos años se había pensado que la elevación de la presión diastólica tenía mayor significación que la elevación de la presión sistólica, en orden a determinar mayores riesgos de enfermedad cardiovascular pero en la actualidad se acepta que una elevación de la presión sistólica tiene tanta significación como la elevación de la presión diastólica.

(6) Laporte JR. Tognoni G. Estudio de utilización de medicamentos y farmacovigilancia 2da ed. Barcelona. Ediciones científicas y técnicas. 1993. Pp3 y 4

Existen cinco grandes grupos de fármacos antihipertensores de interés destacado, tales como: Diuréticos, Bloqueantes Beta adrenérgicos, Antagonistas del calcio, Bloqueantes alfa adrenérgicos periféricos e Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Todos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas por mecanismos de acción no siempre conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial.

Los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos han mostrado actividad terapéutica en un amplio número de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión. Se trata de un grupo de medicamentos sobre el cual existe amplia experiencia clínica, habiéndose consolidado como una de las opciones de entrada para el tratamiento antihipertensor.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES BETABLOQUEANTES

Bloqueadores beta 1 y beta (no selectivos)

Propranolol

Penbutolol

Timilol

Labetalol

Nadolol

Pindolol

Sotalol

Bloqueadores beta 1 (cardioselectivo)

Atenolol

Metoprolol

Acetabutolol

Esmolol

Bloqueadores beta 2: Butoxamina (sin utilidad terapéutica)

Bloqueadores alfa y beta: Labetalol

Uno de los fármacos de este grupo como tratamiento de entrada en la hipertensión es el Atenolol.

2.4 ATENOLOL

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Atenolol es el prototipo de los beta bloqueantes cardioselectivo y está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, de la angina de pecho, arritmias cardíacas y del infarto agudo de miocardio. (13)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: Hipertensión arterial esencial: La mayoría de los pacientes responden a una dosis oral única diaria de 50-100 mg. El efecto terapéutico se establecerá totalmente tras una o dos semanas. En caso de que la reducción de la tensión arterial sea insuficiente, puede combinarse atenolol con un diurético u otro antihipertensivo.

Angina de pecho: La dosis eficaz es, generalmente, de 100 mg en una dosis única oral o en dos dosis de 50 mg al día, también por vía oral. La eficacia antianginosa no se ve incrementada al aumentar esta dosis.

Arritmias cardíacas: Tras controlar las arritmias con atenolol por vía intravenosa, la posología oral apropiada de mantenimiento es de 50-100 mg al día, administrada en una dosis única.

Infarto agudo de miocardio: Intervención precoz tras el infarto agudo de miocardio. Reducción del tamaño de éste, incidencia de arritmias ventriculares, morbilidad, dolor, necesidad de analgésicos opiáceos y mortalidad precoz.

(13) <http://www.infodoctor.org/www/mesh.htm?idos=17926>

En los pacientes en que se encuentre indicado el tratamiento con un beta-bloqueante intravenoso y dentro de las 12 horas siguientes al inicio del dolor torácico, se les administrará inmediatamente de 5-10 mg de Atenolol en inyección intravenosa lenta (1 mg/minuto) seguidos de 50 mg por vía oral, aproximadamente, 10 minutos después, siempre que no haya aparecido ningún efecto indeseable con la dosis intravenosa.

Posteriormente, a las 12 horas de la dosis intravenosa, se administrarán 50 mg por vía oral y al cabo de las otras 12 horas, 100 mg por vía oral; ésta será la dosis diaria. Si se presenta bradicardia y/o hipotensión que requieren tratamiento, o se produce cualquier otro efecto no deseado, se debe suspender la administración de Atenolol.

Intervención tardía tras el infarto agudo de miocardio: en caso de pacientes que hayan sufrido el infarto agudo de miocardio hace días, se recomienda como profilaxis a largo plazo, una dosis oral de atenolol de 100 mg/día.

Pacientes geriátricos: Se pueden reducir las dosis, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes pediátricos: No se dispone de experiencia con este tipo de pacientes y, por tanto, no se recomienda su empleo.

Pacientes con Insuficiencia renal: Debido a que atenolol se elimina por vía renal, la dosis debe ajustarse en casos de alteración renal grave. No se produce una acumulación significativa de este fármaco en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 35 ml/min/1.73 m² (el rango normal es 100-150 ml/min/1.73m²).

Para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-35 ml/min/1.73 m² (equivalente a un valor de creatinina sérica de 300-600 micromol/litro), la dosis oral deberá ser de 50 mg/día. Cuando los pacientes presentan un aclaramiento de creatinina <15 ml/min/1.73m² (equivalente a un valor de creatinina sérica >600 micromol/litro), la dosis oral deberá ser de 25 mg al día o de 50 mg en días alternos. Los pacientes sometidos a hemodiálisis, recibirán 50 mg de atenolol por vía oral después de cada diálisis. La administración se hará en medio hospitalario, toda vez que se puedan producir descensos bruscos de la presión arterial.

CONTRAINDICACIONES

Al igual que otros betabloqueantes, no debe emplearse en pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones: hipersensibilidad conocida al fármaco, bradicardia sinusal, shock cardiogénico, hipotensión, acidosis metabólica, trastornos graves de la circulación arterial periférica, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, síndrome del seno enfermo, feocromocitoma no tratado e insuficiencia cardíaca manifiesta.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como otros betabloqueantes, Atenolol:

A pesar de estar contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada, puede emplearse en pacientes cuyos signos de ésta han sido controlados. Se debe prestar especial atención en el caso de pacientes cuya reserva cardíaca es escasa.

Debido a su efecto cronotrópico negativo sobre el tiempo de conducción, se debe tener cuidado si se administra a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Puede modificar la taquicardia de la hipoglucemia.

Puede enmascarar los signos de tirotoxicosis.

Reducirá la frecuencia cardíaca debido a su acción farmacológica. En los casos infrecuentes, en los que un paciente tratado desarrolla sintomatología atribuible a baja frecuencia cardíaca, la dosis puede ser reducida.

El tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica no deberá interrumpirse de forma brusca.

Puede provocar una reacción más grave frente a una variedad de alérgenos, cuando se administra a pacientes con un historial de reacción anafiláctica a tales alérgenos. Estos pacientes no responden a las dosis habituales de adrenalina empleadas en el tratamiento de las reacciones alérgicas.

Puede provocar un aumento en la resistencia de las vías respiratorias en pacientes asmáticos. Este fármaco es un bloqueante selectivo 1; por tanto, se puede considerar su empleo aunque prestando una gran atención. Si se produce dicho aumento en la resistencia de las vías respiratorias, se deberá interrumpir el tratamiento con atenolol y administrar una terapia con un broncodilatador si fuera necesario.

Uso en pacientes que realicen deporte: se deberá tener en cuenta que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Este medicamento contiene almidón. Los enfermos celíacos deben consultar a su médico antes de utilizarlo.

INTERACCIONES

En pacientes, particularmente con alteración ventricular y/o trastornos de la conducción sinoauricular o auriculoventricular, la administración combinada de betabloqueantes y antagonistas del calcio con efectos cronotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo y diltiazem), puede causar una prolongación de estos efectos, originando hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Por tanto, no se iniciará un tratamiento oral con uno de estos medicamentos anteriormente citados antes de los 7 días de suspender el tratamiento con el otro.

La terapia concomitante con dihidropiridinas (por ejemplo, nifedipino) puede aumentar el riesgo de hipotensión y se puede producir insuficiencia cardíaca en pacientes que la presenten de forma latente.

Los glucósidos digitálicos en asociación con β -bloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular.

Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión arterial de rebote que puede aparecer por la retirada de clonidina. En el caso de que se administre clonidina concomitantemente con betabloqueantes, el tratamiento con éstos últimos deberá

interrumpirse varios días antes de suspender la terapia con la primera, pero si se realiza una sustitución de clonidina por betabloqueantes, el inicio de la terapia con éstos deberá retrasarse varios días después de suspender el tratamiento con clonidina.

Se deberá prestar precaución en la asociación de un betabloqueante con antiarrítmicos de la clase I, como disopiramida.

El empleo concomitante de agentes simpaticomiméticos, como adrenalina, puede contrarrestar el efecto de los betabloqueantes.

El empleo concomitante de fármacos inhibidores de la prostaglandin sintetasa, tales como ibuprofeno e indometacina, puede disminuir los efectos hipotensores de los betabloqueantes.

Se tendrá precaución en la administración de agentes anestésicos junto con atenolol, debiéndose informar al anestesista; éste deberá elegir el anestésico de menor actividad cronotrópica negativa posible. El empleo de betabloqueantes con anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Se deberían evitar los agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE ATENOLOL

El Atenolol es tolerado adecuadamente. En estudios clínicos, los efectos secundarios comunicados son habitualmente atribuidos a las acciones farmacológicas de atenolol. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas, reflejadas por órganos y aparatos:

(13)

Cardiovasculares: bradicardia, deterioro de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural que se puede asociar con síncope, extremidades frías. En pacientes sensibles: precipitación del bloqueo cardíaco, exacerbación de la claudicación intermitente, fenómeno de Raynaud (condición en que por poca circulación de sangre se produce dolor y cambios de color, especialmente en los dedos de las manos y de los pies).

(13) <http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=17926>

Sistema nervioso central: confusión, mareo, jaqueca, cambios de humor, pesadillas, psicosis y alucinaciones, trastornos del sueño del mismo tipo observado con otros betabloqueantes.

Gastrointestinal: sequedad de boca, trastornos gastrointestinales, diarrea.

Hematológico: Han ocurrido casos de agranulocitosis, púrpura y trombocitopenia.

Piel y mucosas: alopecia, sequedad de ojos, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, erupciones cutáneas.

Neurológico: parestesias.

Respiratorio: se puede producir broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o un historial de episodios asmáticos.

Sentidos especiales: trastornos visuales.

Otras: fatiga y también se ha observado un aumento en los ANA (anticuerpos antinucleares), no estando clara, sin embargo tiene relevancia clínica. Depresión y ansiedad.

La interrupción del tratamiento deberá considerarse si, a juicio clínico, el bienestar del paciente se ve afectado de forma adversa por cualquiera de los efectos antes mencionados.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Atenolol es un betabloqueante selectivo 1, (es decir, actúa preferentemente sobre los receptores adrenérgicos 1 del corazón). La selectividad disminuye con el aumento de la dosis.

Atenolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca de la estabilización de membrana, y como otros betabloqueantes posee efectos cronotrópicos negativos (y por tanto, está contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada).

Atenolol es efectivo y adecuadamente tolerado en la mayor parte de las poblaciones étnicas, aunque la respuesta puede ser inferior en individuos de raza negra. Atenolol es compatible con diuréticos, otros agentes antihipertensivos y antianginosos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Atenolol es un fármaco hidrofílico, es decir se absorben de forma incompleta desde el tracto gastrointestinal y es eliminados por el riñón sin modificación o como metabolitos activos. La vida media de eliminación aumenta cuando el índice de filtración glomerular está disminuido. (11)

La absorción de atenolol tras la administración oral es de aproximadamente un 40-50%, produciéndose concentraciones plasmáticas pico 2-4 horas después de la dosis. Los niveles sanguíneos de atenolol son consecuentes y están sometidos a una escasa variabilidad.

No se produce un metabolismo hepático significativo y más de 90% de lo absorbido alcanza la circulación sistemática de forma inalterada. La vida media plasmática es de unas 6 horas, pero puede aumentar ante una alteración renal grave ya que el riñón es una vía de eliminación principal.

Atenolol penetra escasamente en los tejidos debido a su baja solubilidad lipídica y su concentración en el tejido cerebral es también baja. La unión a proteínas plasmáticas es igualmente reducida (aproximadamente un 3%). Atenolol es efectivo durante al menos 24 horas tras una dosis oral única diaria. Esta simplicidad posológica facilita el cumplimiento debido a su aceptabilidad por parte de los pacientes. (13)

(11) http://www.elsevier.es/cardio/ctl_servlet?_f=40&ident=13070510, José López; Karl Swedberg; John McMurray y otros, revista española de cardiología online, Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, enero 2005

(13) <http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=17926>

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Atenolol es un bloqueante beta-adrenérgico cardiosselectivo, el bloqueo beta-adrenérgico se manifiesta por: reducción de la frecuencia cardíaca, en reposo y en ejercicio, disminución del volumen minuto, reducción de las presiones sanguíneas sistólica y diastólica, tanto en reposo y ejercicio, inhibición de la taquicardia inducida por el isoproterenol y en una reducción de la taquicardia ortostática refleja.

Los bloqueadores beta reducen la frecuencia cardíaca, enlentecen la conducción y aumentan el período refractario del nodo aurículo-ventricular. Como consecuencia, pueden ser causa de bradicardia extrema y bloqueo aurículo-ventricular. (11)

El efecto de la reducción de la taquicardia provocada por el ejercicio comienza una hora después de administrada la dosis; es máxima a las 2-4 horas y dura más de 24 horas. La duración de la acción de la dosis oral o intravenosa está en relación con la dosis y la concentración plasmática de atenolol. Como con otros β -bloqueantes, no ocurre lo mismo con el efecto antihipertensivo.

El atenolol ejerce un efecto cronotrópico negativo por bloqueo β del mismo, alargando el ciclo y el tiempo de recuperación del nódulo sinusal. También prolonga el tiempo de conducción del nóduloaurículo-ventricular.

Diversos mecanismos explican el efecto antihipertensivo de atenolol:

Un antagonismo competitivo de las catecolaminas sobre los receptores adrenérgicos periféricos que disminuye el volumen minuto.

Un efecto central que reduce el flujo simpático a la periferia.

Una supresión de la actividad de la renina plasmática. La dosis única de atenolol ha demostrado producir efecto antihipertensivo durante 24 horas y adicionar efectos cuando se combina con diuréticos tiazídicos.

(11) http://www.elsevier.es/cardio/ctl_servlet?_f=40&iident=13070510, José López; Karl Swedberg; John McMurray y otros, revista española de cardiología online, Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, enero 2005

El atenolol también es compatible con la metildopa, la hidralazina y el prazosin, sumando efectos antihipertensivos. (12)

Bloqueando los efectos cronotrópico de las catecolaminas y reduciendo la presión arterial, el atenolol reduce la demanda de oxígeno del corazón frente al esfuerzo, resultando útil para el tratamiento a largo plazo de la angina de pecho.

El atenolol usado precozmente dentro de las 12 horas de sufrido el infarto de miocardio, ha demostrado mejorar la sobrevida de pacientes con infarto agudo de miocardio reciente. Además de mejorar la sobrevida, fue efectivo para reducir la frecuencia de las extrasístoles ventriculares, reducir el dolor precordial y la elevación enzimática.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La experimentación toxicológica en ratas y perros con dosis de Atenolol superiores a 12,5 mg/kg/día, que es 5 veces superior a la dosis antihipertensiva recomendada en humanos, no mostró evidencia de anormalidades funcionales o morfológicas.

La administración de Atenolol, a dosis de 200 mg/kg/día, no afectó a la fertilidad de ratas machos y hembras. Estudios crónicos llevados a cabo, han revelado una vacuolización de las células epiteliales de las glándulas de Brunner del duodeno de perros, utilizando 7,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos. También, se ha observado un aumento de la degeneración atrial en corazones de ratas, utilizando 150 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Atenolol no mostró poder mutagénico ni cancerígeno en un amplio rango de estudios. (13)

BRADICARDIA ASOCIADA AL ATENOLOL

Como se detallo con anterioridad el uso de atenolol induce a la aparición de bradicardia sinusal como reacción adversa, resultado de la liberación de la actividad parasimpática derivada de la acción farmacológica de este beta bloqueante.

(12) <http://www.gador.com.ar/np/vademecum/pdf/atenolol.pdf>

(13) <http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=17926>

La bradicardia, aunque aquella de cierta intensidad (50 - 60 latidos/minutos), generalmente preocupa más al médico que al paciente debido a que usualmente es bien tolerada, no en todos los casos.

La bradicardia es una anomalía en los latidos del corazón. En los adultos se define por un ritmo cardíaco de menos de 60 latidos por minuto. (2)

Los diferentes tipos de bradicardia incluyen:

Bradicardia de Seno: Es un bajo latido del corazón debido a una enfermedad cardíaca, una reacción al medicamento o por causas normales.

Síndrome del sinus enfermo: Es un ritmo cardíaco lento debido a un mal funcionamiento del marcapasos natural del corazón (nodo sinusal).

Bloqueo del corazón (bloqueo atrioventricular o bloqueo AV): Es un latido inusualmente bajo debido a una disminución o bloqueo de impulsos eléctricos en el sistema de conducción del corazón.

Los dos últimos tipos de bradicardia puede ser causada por:

Respuestas a:

Una relajación profunda.

El marcapasos natural del corazón desarrolla un ritmo o frecuencia anormal.

El camino normal de conducción eléctrica es interrumpido.

Otra parte del corazón funcionando como marcapasos.

BRADICARDIA SINUSAL

La bradicardia sinusal se puede deber a un tono vagal excesivo o a una disminución del tono simpático, por efecto de medicamentos como atenolol o por alteraciones anatómicas del nódulo sinusal. En la mayor parte de los casos la bradicardia sinusal sintomática se debe a los efectos de medicamentos.

(2) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007

La bradicardia sinusal asintomática aparece con frecuencia en adultos jóvenes sanos y su prevalencia disminuye al avanzar la edad. También aparece bradicardia sinusal durante el sueño, el vómito y durante el síncope vasovagal y puede estar producida por estimulación del seno carotídeo o por la administración de parasimpaticomiméticos, litio, amiodarona, betabloqueantes, clonidina, propafenona y calcioantagonistas. La instilación conjuntival de betabloqueantes por glaucoma puede producir alteraciones del nódulo sinusal o del nódulo aurículo ventricular, especialmente en ancianos.

Se produce bradicardia sinusal cuando el nódulo sinusal descarga a una frecuencia menor de 60 latidos/min. Hay que valorar su persistencia, si provoca o no sintomatología, y si es inadecuada a la situación fisiológica del paciente.

FACTORES PREDISPONENTES A LA BRADICARDIA

Un factor predisponente es aquello que aumenta las probabilidades de contraer una enfermedad o padecimiento.

Dentro de estos factores pueden citarse:

- ✓ El sexo: Las mujeres por término medio tienen entre 5 y 15 latidos más por minuto que los hombres.
- ✓ Edad avanzada porque influye en la absorción, distribución y metabolismo. El metabolismo propio de cada persona afecta a su frecuencia cardíaca basal o a su frecuencia cardíaca en reposo y también a la frecuencia cardíaca máxima.
- ✓ Patologías asociadas como insuficiencia cardíaca incipiente, bloqueo aurículo – ventricular, hipotiroidismo, ataque cardíaco y enfermedades infecciosas como difteria, fiebre reumática, miocarditis viral, insuficiencia valvular, defectos congénitos del corazón y problemas con el seno del nodo del corazón.
- ✓ Beta bloqueadores (Atenolol)
- ✓ Medicamento concomitantes tales como opiáceos entre ellos la oxicodona, morfina e inhibidores de calcio, inhibidores de colinesterasa, clonidina y otros

antagonistas adrenérgicos del tipo alfa 2, psicodpresores que suelen bajar los latidos por ejemplo la benzodiacepina, digitálicos y otros glucósidos cardíacos.

- ✓ Tabaquismo
- ✓ Consumo de alcohol

SÍNTOMAS DE LA BRADICARDIA

Algunos tipos de bradicardia no producen síntomas, por lo que resulta difícil monitorearlos, mientras que otros sí, tales como:

- ✓ Desmayos.
- ✓ Mareos, sensación de inestabilidad.
- ✓ Debilidad.
- ✓ Fatiga moderada.
- ✓ Sensación del corazón palpitante (palpitaciones).
- ✓ Falta de aliento.
- ✓ Dolor en el pecho.
- ✓ Presión sanguínea baja (hipotensión).

Formas graves de bradicardia, tales como un bloqueo total del corazón, son emergencias médicas, éstas pueden llevar a convulsiones o repentinos paros cardíacos.

DIAGNÓSTICO

El doctor realizará un cuestionario, un examen físico y escuchará el corazón del paciente con un estetoscopio.

Las pruebas podrían incluir:

- ✓ Pruebas de sangre: Buscar ciertos indicadores en la sangre que ayuden a los médicos a determinar que está pasando en el corazón.

-
- ✓ Electrocardiograma (ECG, EKG por sus siglas en inglés): Un examen que registra la actividad del corazón al medir las corrientes eléctricas a través del músculo del corazón.
 - ✓ Ecocardiograma: Es un procedimiento en el cuál se usan ondas sonoras de alta frecuencia (ultrasonido) para examinar el tamaño, forma y movimiento del corazón.

PREVENCIÓN

Para ayudar a prevenir la bradicardia:

- ✓ Tratar las condiciones subyacentes que pueden conducir hacia la bradicardia.
- ✓ Seguir cuidadosamente las instrucciones cuando se use medicamentos (especialmente aquellos que potencialmente pueden causar bradicardia).
- ✓ Seguir los consejos generales para prevenir el desarrollo de enfermedades del corazón, incluyendo:
 - Mantener un peso adecuado.
 - Consultar al médico sobre un programa seguro de ejercicio.
 - Dejar de fumar.
 - Llevar una dieta saludable que sea baja en grasas saturadas y rica en granos enteros, frutas y vegetales.
 - Tratar apropiadamente la presión arterial alta y diabetes.
 - Tratar apropiadamente el alto nivel de colesterol o los triglicéridos

APARTADO III
DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE ESTUDIO

- ✓ Descriptivo: se describen las características y variables del estudio.
- ✓ Retrospectivo: se toma un período antecedente a la investigación.
- ✓ De Corte Transversal: se hace un corte en el tiempo y se analiza un único segmento en períodos de meses o en este caso años, además las variables fueron estudiadas simultáneamente sin importar el tiempo.

3.2 DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez el cual está ubicado frente al barrio Ariel Darce, en el costado oeste del Mercado Roberto Huembes, en la ciudad de Managua, es un centro de referencia nacional médico-quirúrgico que cuenta con los servicios de internamiento, cirugía general, medicina interna, ortopedia, traumatología, infectología, hemato-oncología, emergenciológica, consulta externa, laboratorio clínico, sala de operaciones, unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados coronarios, está provisto de 201 camas censables, y atiende en el servicio de consulta externa las especialidades de medicina interna con las siguientes subespecialidades: hematología, reumatología, cardiología, enterología, oncología, infectología, psiquiatría, anestesiología, patología y en cirugía general: cirugía oncológica, cirugía plástica y urología.

El egreso hospitalario promedio mensual es de 827 pacientes, siendo su ingreso promedio mensual en consulta externa de 5,850 pacientes y en consulta de emergencia 4,354 pacientes.

Entre las principales causas de morbilidad intrahospitalaria, se encuentra en primer lugar la apendicitis aguda seguida por cardiopatías ateroscleróticas, neumonía, colelitiasis y diabetes mellitus tipo 2. A nivel de emergencia las causas de morbilidad en primera instancia es la Hipertensión arterial, secundada por diabetes mellitus tipo 2 y seguida de dolor abdominal, asma bronquial e infecciones de las vías urinarias, en consulta externa las causas de morbilidad, está encabezada por colelitiasis y seguida por gonartrosis post-traumática bilateral, artritis reumatoidea y finalmente extracción molar.

3.3 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

UNIVERSO

Pacientes que asisten al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y son atendidos en el servicio de cardiología con Hipertensión arterial crónica en el período Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010, siendo el universo de sesenta y ocho pacientes.

POBLACIÓN

Pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, y son tratados con Atenolol en el período Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010, de los cuales solo diez pacientes presentaron estas características.

MUESTRA

La muestra se realizó a conveniencia en pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, son tratados con Atenolol y presentan Bradicardia, en el período Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010, resultando únicamente tres pacientes.

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y son atendidos en el servicio de cardiología por Hipertensión arterial crónica en el período Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

Pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, y son tratados con Atenolol en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

Pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, son tratados con Atenolol y presentan Bradicardia, en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y no son atendidos en el servicio de cardiología por Hipertensión arterial crónica en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

Pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, y no son tratados con Atenolol en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

Pacientes de 40 a 65 años que asisten al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, que son atendidos en el servicio de cardiología por hipertensión arterial crónica, no son tratados con Atenolol y presentan Bradicardia en el período de Enero – Diciembre 2009 y Enero – Septiembre del 2010.

3.4 VARIABLES

3.4.1 ENUMERACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad

Sexo

Peso

VARIABLES DEPENDIENTES.

Bradycardia

Factores Predisponentes

3.4.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicadores	Escala de valores
Edad	Tiempo medido en años desde su nacimiento hasta la actualidad.	Años cumplidos del paciente al momento de ser atendido en la unidad de salud.	40 – 45 años 46 – 50 años 51 – 55 años 56 – 60 años 60 – 65 años
Sexo	Característica fenotípica o rasgo biológico del paciente.	Género	Femenino Masculino
Peso	Medida de la masa corporal expresada en unidades cuantificables (Kg, lb).	Peso del paciente que está referido en Kg, se toma como referencia el índice de masa corporal (IMC)	< de 50 51 - 60 61 - 70 71 - 80 81 - 90 91 - 95
Factores predisponentes	Todos los factores que inciden en la aparición de la bradicardia como reacción adversa a atenolol.	Patologías asociadas Fármacos concomitantes Tabaco Alcohol	Si No
Bradicardia	Frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto	Frecuencia cardíaca Reportada o no reportada	Si No

3.5. MATERIAL Y MÉTODO

3.5.1. MATERIALES PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN

Textos bibliográficos: Libros de farmacología, farmacovigilancia, guía epidemiológica y diccionarios médicos.

Fichas de recolección de datos: Contiene todas las variables del estudio, fue llenada a través del expediente clínico y nos permite conocer el historial clínico de cada paciente y observaciones pertinente a cada caso.

Sitios Web: Se recopiló información de portales web con fundamento científico y calidad en la información.

3.5.2. MATERIALES PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN

SPSS statistics versión 17.0, el programa nos permitió crear una base de datos a través de la cual se generaron las tablas y gráficos con cruce de variables simples que facilitaron la interpretación de los resultados.

3.5.3. MÉTODO

Se utilizó un método cuantitativo que nos permitió examinar los datos de manera numérica midiendo las diferentes unidades, elementos o categorías identificadas, especialmente en el campo de la estadística. A su vez el método plantea los cruces de variables simples, la medición de las variables orientadas al resultado y posee validez externa que permite generalizar los resultados a la población.

APARTADO IV

4.1 RESULTADOS

Al realizar el estudio en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez se encontraron solamente 10 pacientes hipertensos crónicos en tratamiento con atenolol entre las edades de 40 a 65 años, de los cuales solamente 3 de ellos presentaron bradicardia como reacción adversa medicamentosa al atenolol.

Se realizó un análisis minucioso de las fichas de recolección de datos que contenía cada una de las variables de interés y se identificó que 2 de los pacientes son del sexo femenino (66.7%, Anexo 3), las edades de estos pacientes son 47 y 55 años respectivamente, el 3^{er} paciente (33.3%) de 43 años de edad es de sexo masculino.

Si analizamos los factores de riesgo en los 3 pacientes, de las 2 pacientes, 1 no presentaba factores de riesgo, la 2^{da} tenía una asociación de factores que la predisponen a la aparición de la bradicardia tal como obesidad y tabaco, el paciente masculino presentaba obesidad, toma alcohol y consume tabaco, lo que indica que el paciente se encontraba predispuesto (Anexo 5).

Entre las patologías asociadas que predisponen a los pacientes, se determinó que los pacientes de sexo femenino, tienen enfermedades como fibrilación auricular e interferencia auricular y en el paciente de sexo masculino presenta shock hipovolémico. Dichas enfermedades inciden en la predisposición a bradicardia por atenolol, mediante la alteración cardíaca persistente, que deteriora gradualmente las respuestas normales del corazón, modificando el volumen minuto y la descarga parasimpática. (2) (Anexo 6)

Referente a la dosis y las frecuencias cardíacas se encontró que los pacientes con menores frecuencias cardíacas (55 y 56 latidos por minuto) consumen una dosis de 100 mg de atenolol y solamente un paciente con frecuencia de 58 latidos por minuto toma la dosis de 50 mg (Anexo 7). Esto indica que a mayores dosis de atenolol la probabilidad de presentar bradicardia es mayor, por lo que al aumentar la dosis administrada se producen altas concentraciones iniciales del medicamento en el organismo, que puede desarrollar bradicardia proporcional a la dosis por liberación de la actividad parasimpática. (2) (8)

(2) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007

(8) Saenz Campos, Desirée. Principios de farmacología general y administración de fármacos. 1^{ra} ed. San José, Costa Rica. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1993.

Al evaluar la Bradicardia (frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto) por Atenolol en relación al cambio del tratamiento, solo a 2 pacientes (66.7%) se les cambio el tratamiento, quienes presentaban frecuencias cardíacas de 55 y 56 latidos por minuto respectivamente y al tercer paciente (33.7%) no se le realiza cambio de tratamiento y presentaba una frecuencia cardíaca de 58 latidos por minuto (Anexo 8).

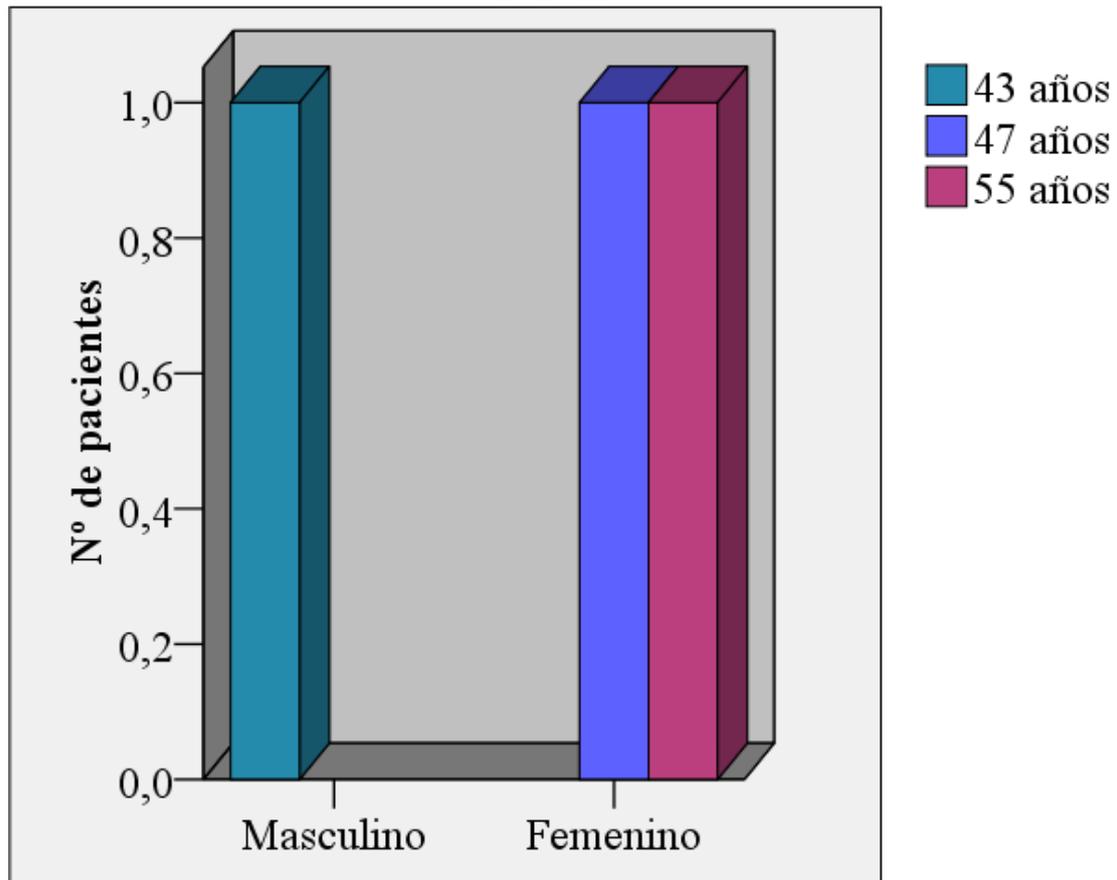
En relación a los medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca y que se administran concomitantes a atenolol, encontramos que los pacientes que presentaron bradicardia (55, 56 y 58 latidos por minuto), 1 paciente (33.3 %) consume captopril, el 2^{do} paciente (33,3%) toma enalapril y 3^{er} paciente (33.3%), ambos medicamentos (Anexo 10), lo que da pauta a realizar más estudios sobre estos medicamentos y su uso concomitante a atenolol que demuestren que inciden en la predisposición de esta reacción adversa.

4.2 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El análisis de las fichas de recolección de datos de los tres pacientes con bradicardia asociada al atenolol revela los siguientes resultados:

Sexo vs Edad

Gráfico 1

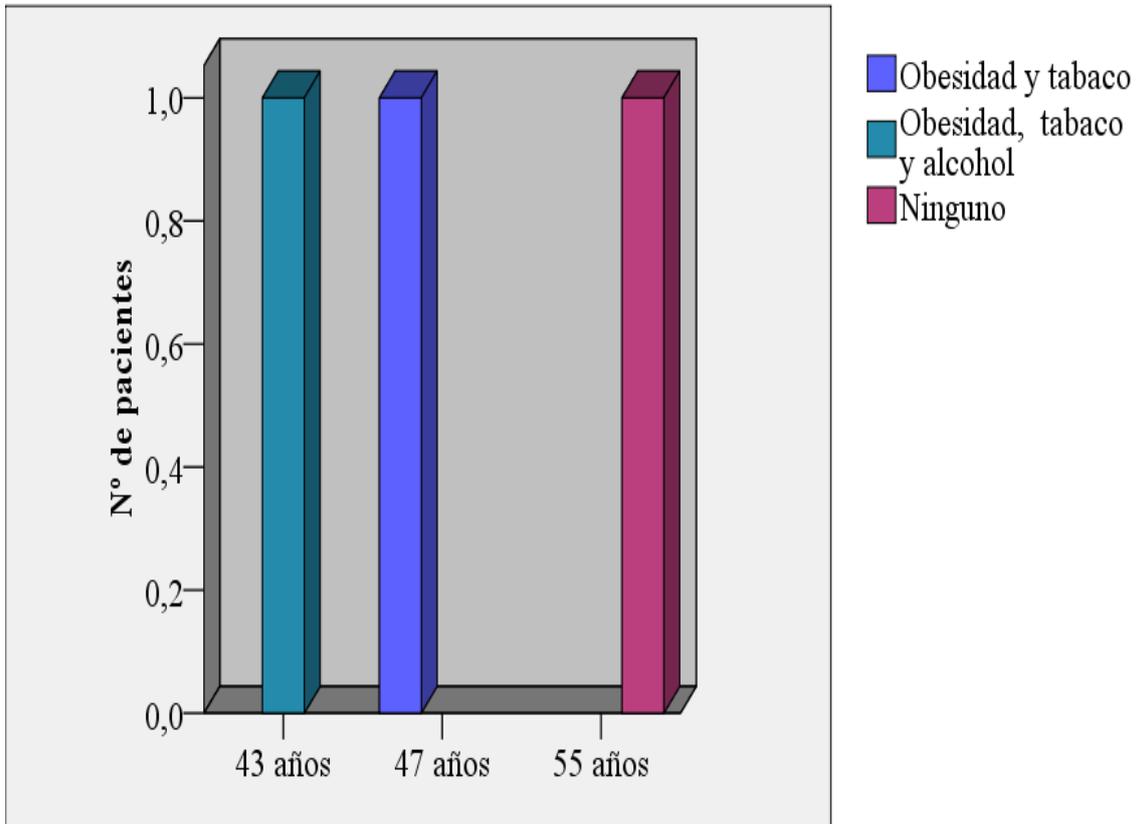


Fuente: Anexo 3

El sexo femenino es el que presenta una mayor frecuencia de casos con edades de 47 y 55 años, para el sexo masculino solo se identificó 1 pacientes con la edad de 43 años. Esto indica que hay predominio del sexo femenino en la aparición de la bradicardia.

Edad vs Factores predisponentes

Gráfico 2

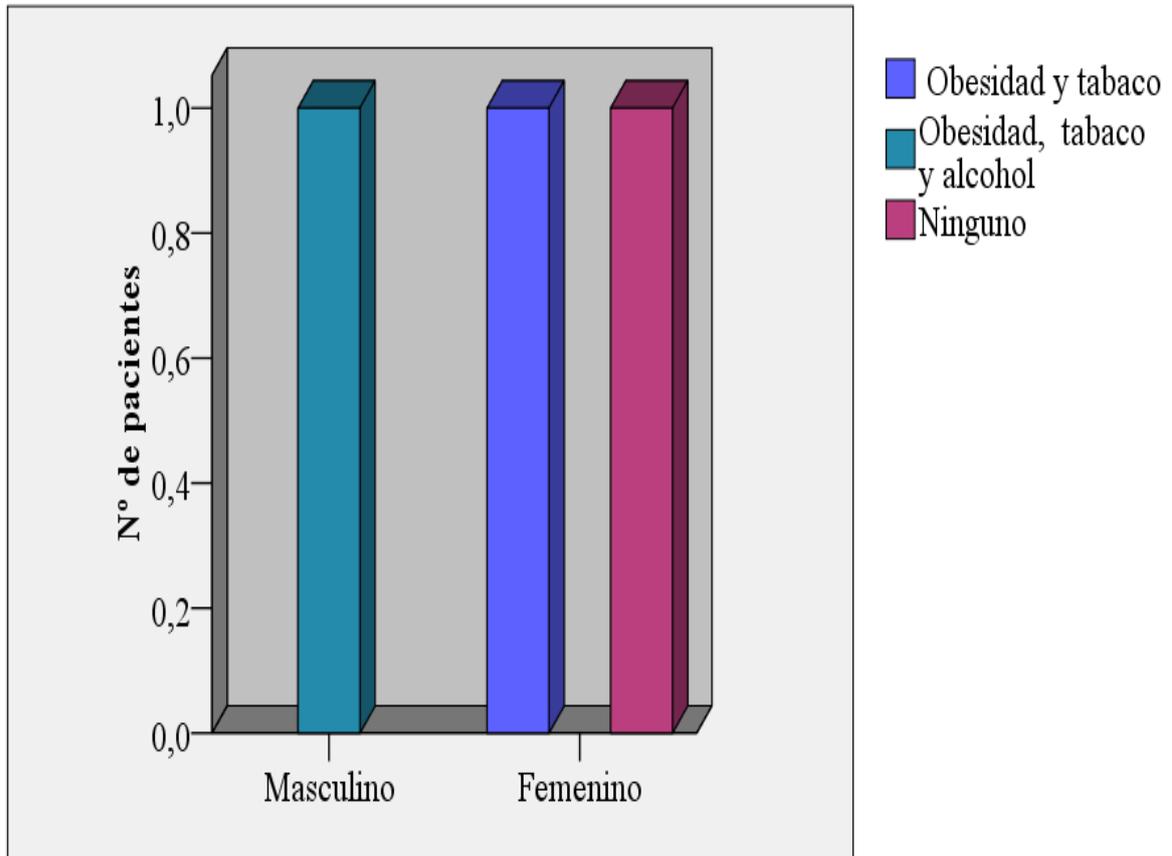


Fuente: Anexo 4

El paciente con menor edad (43 años), presenta una asociación de los factores predisponentes, el paciente de 47 años solo manifiesta 2 factores y el paciente de mayor edad no tiene ningún factor que lo predisponga, lo que evidencia que en este paciente no hay factores que promuevan la bradicardia, el efecto es propio al tratamiento con atenolol.

Sexo vs Factores predisponentes

Gráfico 3

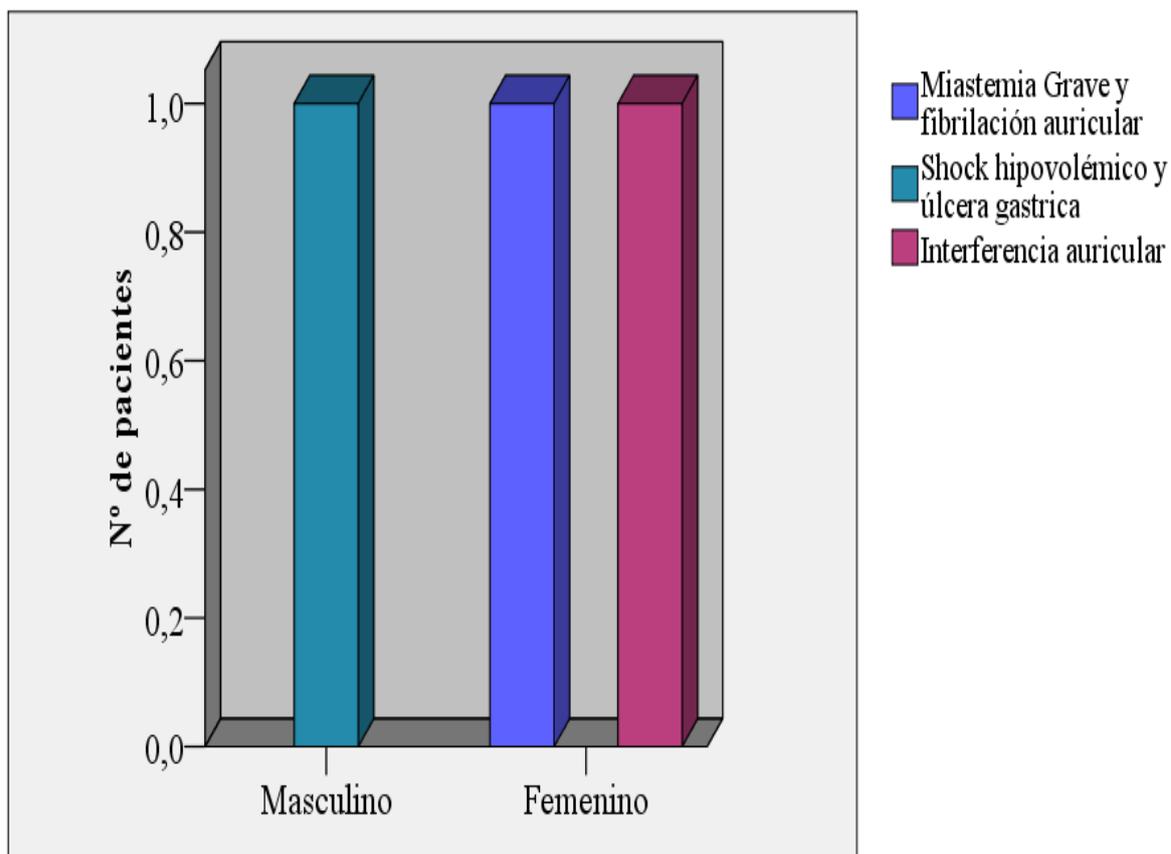


Fuente: Anexo 5

De los pacientes tratados con Atenolol, en el sexo femenino 1 paciente presenta obesidad y tabaco como factor predisponente, y un 2^{do} paciente no manifiesta ningún factor, sin embargo en el sexo masculino hay una combinación de factores como obesidad, tabaco y alcohol.

Sexo vs Patologías asociadas

Gráfico 4



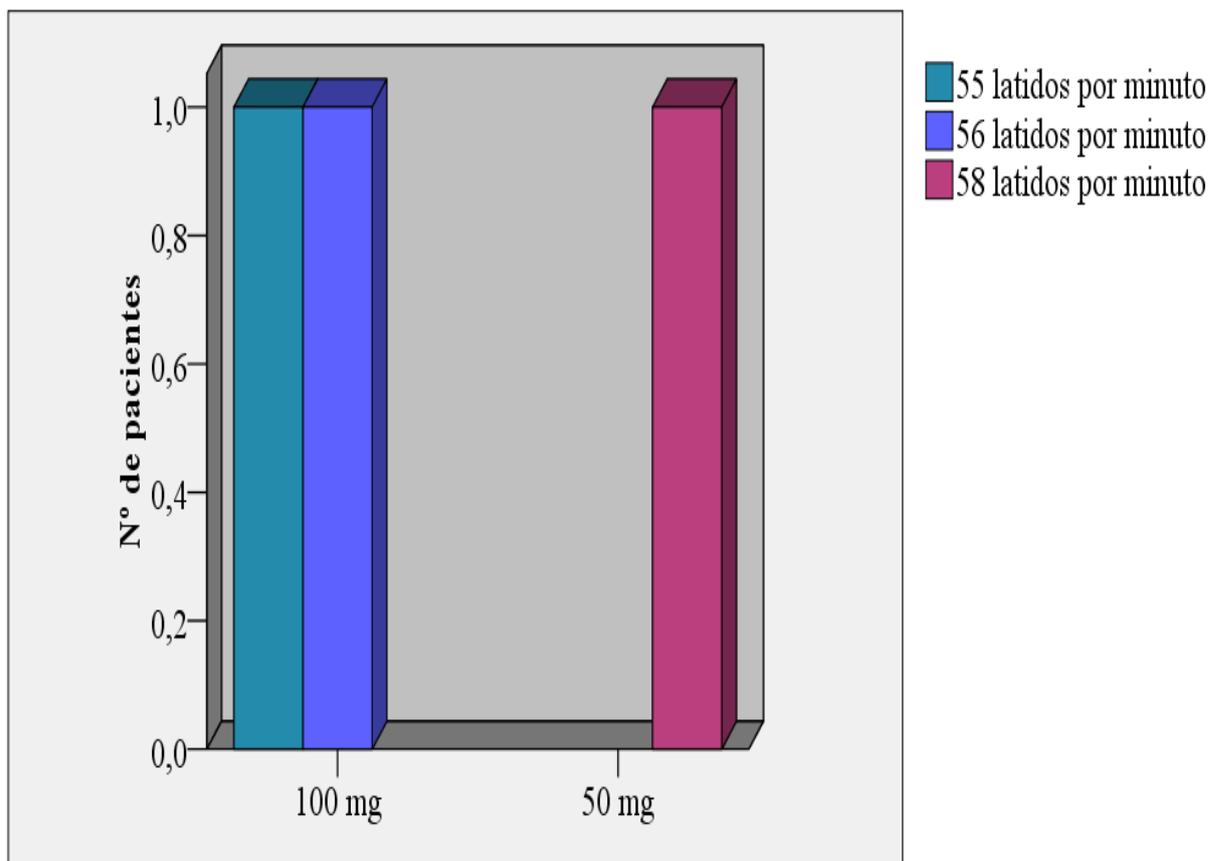
Fuente: Anexo 6

Entre las patologías asociadas que predisponen a los pacientes, se determina que los pacientes de sexo femenino, tienen enfermedades como fibrilación auricular e interferencia auricular y en el paciente de sexo masculino presenta shock hipovolémico. Dichas enfermedades inciden en la predisposición a bradicardia por atenolol, mediante la alteración cardíaca persistente, que deteriora gradualmente las respuestas normales del corazón, modificando el volumen minuto y la descarga parasimpática. (2)

(2) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007

Dosis vs Frecuencia cardíaca

Gráfico 5



Fuente: Anexo 7

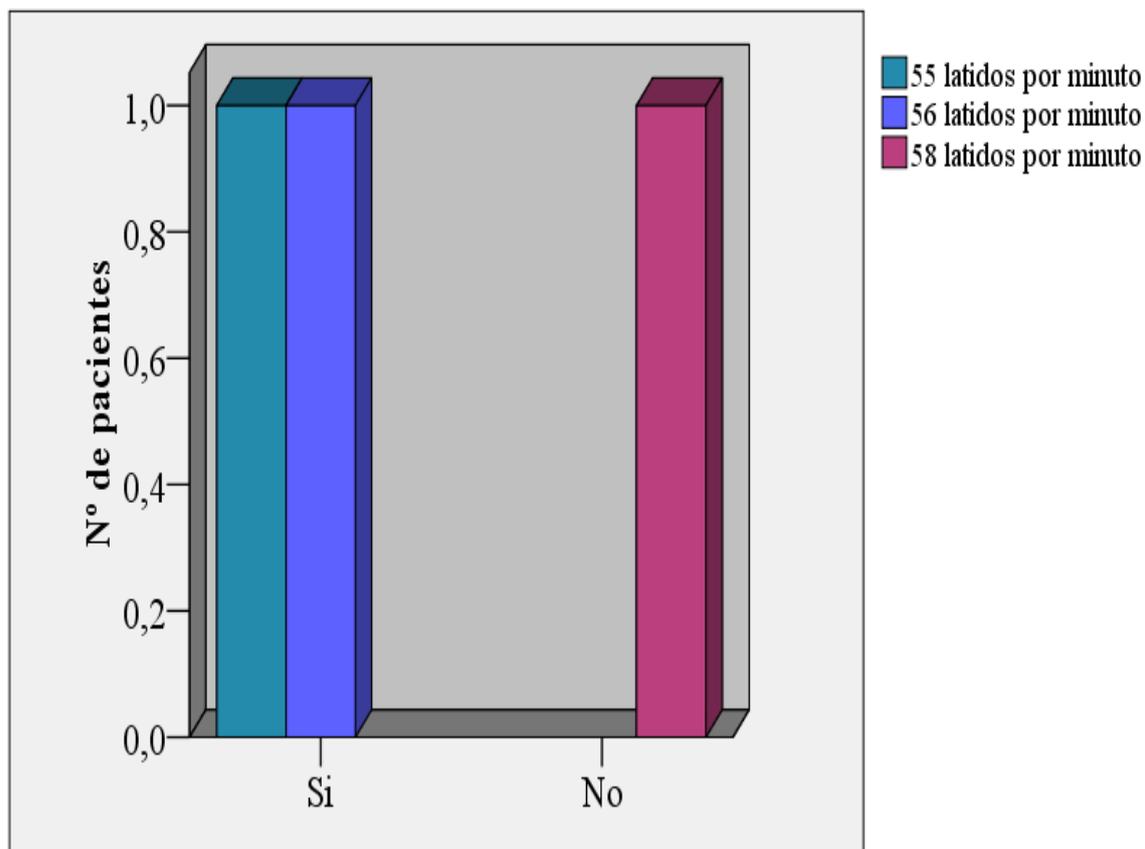
En las dosis y las frecuencias cardíacas se encontró que los pacientes con menores frecuencias cardíacas (55 y 56 latidos por minuto) consumen una dosis de 100 mg de atenolol y solamente un paciente con frecuencia de 58 latidos por minuto toma la dosis de 50 mg. Esto indica que a mayores dosis de atenolol la probabilidad de presentar bradicardia es mayor, por lo que al aumentar la dosis administrada se producen altas concentraciones iniciales del medicamento en el organismo, que puede desarrollar bradicardia la cual es proporcional a la dosis por medio de la liberación de la actividad parasimpática. (2) (8)

(2) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007

(8) Saenz Campos, Desirée. Principios de farmacología general y administración de fármacos. 1^{ra} ed. San José, Costa Rica. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1993.

Cambio de tratamiento vs Frecuencia Cardíaca

Gráfico 6

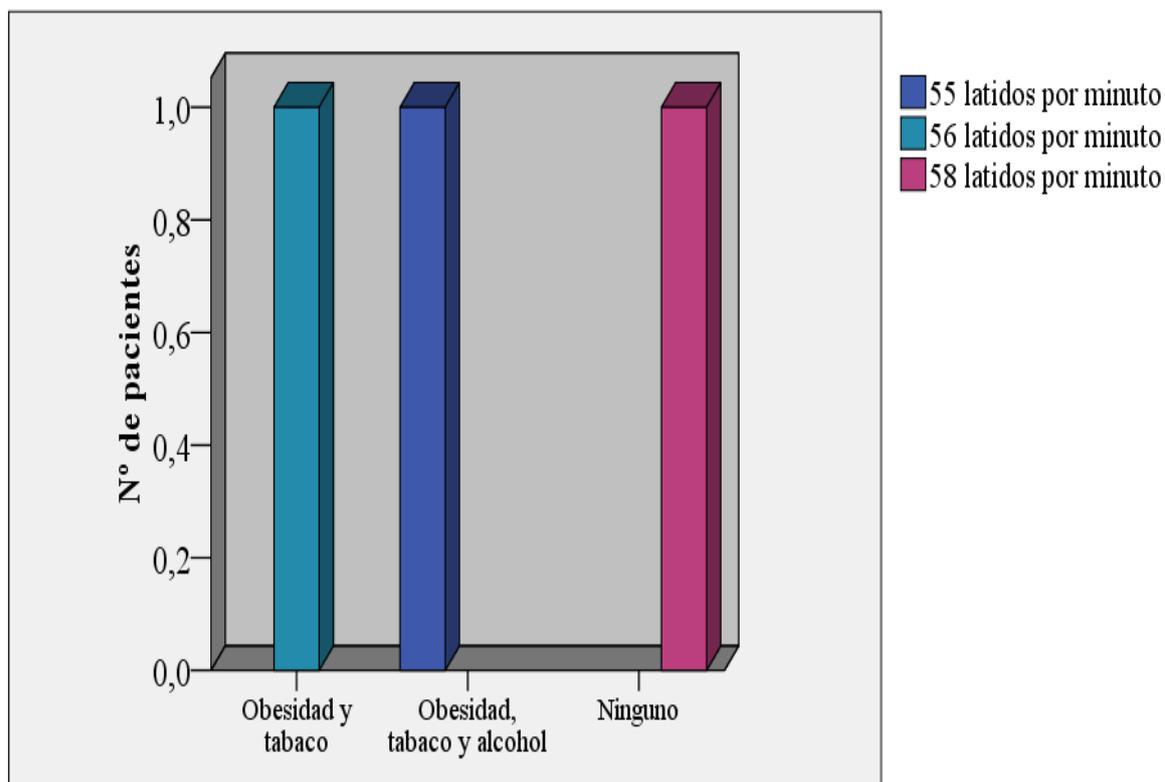


Fuente: Anexo 8

Al evaluar la Bradicardia (frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto) por Atenolol en relación al cambio del tratamiento, solo a 2 pacientes se les cambio el tratamiento, quienes presentaban frecuencias cardíacas de 55 y 56 latidos por minuto respectivamente y al tercer paciente no se le realiza cambio de tratamiento y presentaba una frecuencia cardíaca de 58 latidos por minuto, al no cambiar el tratamiento se promueve en el paciente el descenso continuo de la frecuencia cardíaca y a largo plazo provocar mayores complicaciones cardíacas.

Factores predisponentes vs Frecuencia cardíaca

Gráfico 7

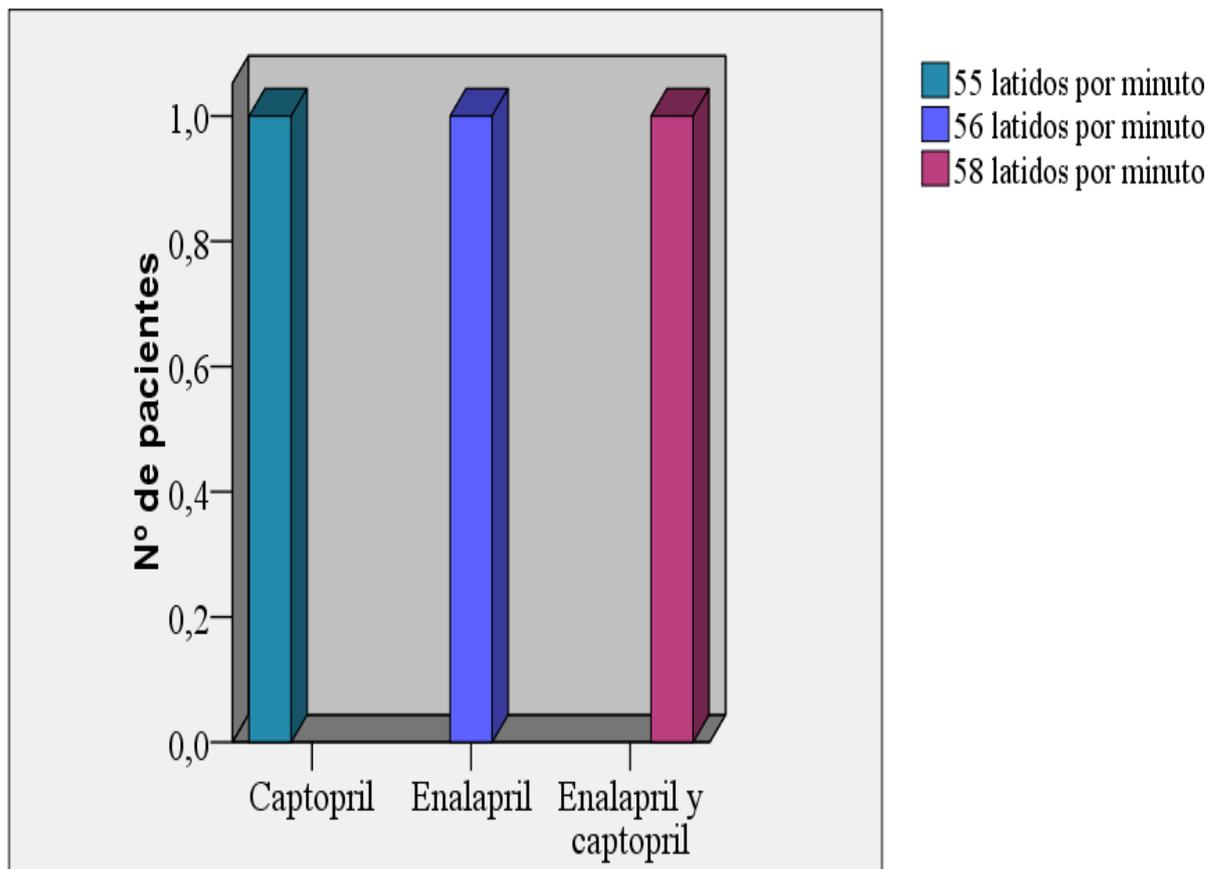


Fuente: Anexo 9

2 de los pacientes presentan una combinación de factores como obesidad, tabaco y alcohol, a la vez estos pacientes tienen frecuencias cardíacas más bajas que el paciente que no presenta ningún factor predisponente, lo que indica que estos factores inciden en la frecuencia cardíaca.

Otros medicamentos que disminuyen la Frecuencia Cardíaca vs Frecuencia Cardíaca

Gráfico 8



Fuente: Anexo 10

En los medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca y que se administran concomitantes a atenolol, encontramos que los pacientes que presentaron bradicardia (55, 56 y 68 latidos por minuto), 1 paciente consume captopril, el 2^{do} paciente toma enalapril y 3^{er} paciente, ambos medicamentos, lo que indica que estos medicamentos incidieron en la predisposición de esta reacción adversa, debido a que Captopril y Enalapril se encuentra en el grupo de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales presentan como principal efecto disminución de la frecuencia cardíaca por la disminución de la resistencia periférica que produce una disminución de la postcarga ventricular, lo que explica tal efecto.(2), sin embargo el paciente que tomó atenolol mas Captopril y Enalapril presenta la frecuencia cardíaca más alta en relación a los otros dos paciente, lo cual se explica debido a que este paciente no presenta factores que lo predisponga.

(2) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007

APARTADO V

5.1 CONCLUSIONES

1. Entre las principales características de los pacientes se manifiestan enfermedades asociadas entre estas la obesidad; el tabaquismo, alcohol, el sexo y la edad que son factores propios del paciente que lo predisponen a enfermedades cardiovasculares y coronarias.
2. Los factores predisponentes determinados en la investigación fueron el sexo (con predominio femenino), la dosis, los medicamentos concomitantes y las enfermedades asociadas.
3. Los beneficios de atenolol son significativos en pacientes con enfermedades cardiovasculares que no presentan alteraciones bradicadizantes en la frecuencia cardíaca, es por esto que el riesgo de atenolol aumenta al no contar con el diagnóstico y los estudios cardiológicos completos del pacientes, por lo tanto afirmamos nuestra hipótesis al creer conveniente que se valore la relación Riesgo - Beneficio de atenolol.
4. En la presente investigación concluimos que de diez pacientes en tratamiento con atenolol con Hipertensión arterial crónica en edades de 40 a 65 años en un período de 21 meses (Enero – Diciembre 2009, Enero - Septiembre 2010), se encontraron tres pacientes que manifestaron bradicardia, de los cuales solo un caso fue reportado en el expediente clínico y dos casos se identificaron por la frecuencia cardíaca. lo que indica que las reacciones adversas no son reportadas en todos los casos.
5. Tomando en cuenta el período y la población de estudio identificamos que la prescripción del atenolol es limitada a los pacientes que presentan complicaciones de la hipertensión arterial para las cuales esta indicado.

5.2 RECOMENDACIONES

- ✓ A los médicos, se recomienda la suspensión o modificación del tratamiento con atenolol de manera progresiva para evitar fenómeno de rebote, en pacientes que presenten bradicardia asociada a la reacción adversa de atenolol o de otra causalidad.
- ✓ Enfatizar en el llenado minucioso de la historia clínica del paciente (Peso, talla, edad, índice de masa corporal, los motivos de cambio de tratamiento y posibles reacciones adversas) que ayuden a caracterizar mejor al paciente.
- ✓ Notificar la presencia de reacciones adversas medicamentosa como bradicardia asociada a atenolol por el personal de salud a cargo de los pacientes.
- ✓ Dar a conocer al MINSA la ficha de notificación de reacciones que se presenten en los pacientes tratados con atenolol, para el monitoreo, prevención de las mismas y para que se conozca mejor el perfil de seguridad de este medicamento.
- ✓ Por medio del diagnóstico correcto, completo del paciente y tomando en cuenta sus factores predisponentes y el medicamento, valorar la dosis de atenolol a administrar en beneficio del paciente para prevenir el riesgo del tratamiento terapéutico en dichos pacientes.
- ✓ Que el personal de salud sugiera algunas medidas preventivas para evitar la bradicardia y explique al paciente por escrito la probabilidad de aparición de ésta y anexar al expediente clínico estas recomendaciones planteadas en el tratamiento.
- ✓ A los estudiantes universitarios, realizar estudios descriptivos, cuantitativos de farmacovigilancia sobre los medicamentos comúnmente utilizados por la etnia Nicaragüense y de ésta manera aportar información a las investigaciones sobre reacciones adversas de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acción internacional por la salud (AIS) Nicaragua, Coordinación internacional de medicamentos esenciales (COIME), Boletín N° 27, Septiembre 2005
2. Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica 10^{ma} edición, México D.F. Edt. El Manual Moderno, 2007
3. Centro Nicaragüense de Fármacoepidemiología, ENicfe. Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial. Serie de revisión monográfica. Farmamundi. León. 2008. PP. 18, 35-38.
4. Dirección general de servicios de salud. Normas de programas de atención a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles. República de Nicaragua. Ministerio de salud. Imprimatur artes gráficas, S.A 2000.
5. Ministerio de Salud, División de farmacia. Ley de medicamento y farmacia y su reglamento N° 292, 2006.
6. Laporte JR. Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. 2° ed. Barcelona. Ediciones científicas y técnicas.1993. pp. 3 y 4.
7. Mosby. Diccionario de medicina. 4^a ed. Grupo editorial Océano. 2001
8. Saenz Campos, Desirée. Principios de farmacología general y administración de fármacos. 1^{ra} ed. San José, Costa Rica. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1993.

WEBGRAFÍA

9. <http://www.apross.gov.ar/docs/Farmacovigilancia.pdf>, programadefarmacovigilancia.
10. http://www.bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_2_03/mie06104.htm. Dr. Julio Antonio Mateo Arce, Dr. José L. Ruiz Labrada, Dr. Carlos Rodríguez Ibarra y Dr. Félix M. Rivero López. Comparación del uso de Atenolol y Captopril en la fase precoz del Infarto Agudo del Miocardio.
11. http://www.elsevier.es/cardio/ctl_servlet?_f=40&ident=13070510, José López; Karl Swedberg; John McMurray y otros, revista española de cardiología online, Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, enero 2005,
12. <http://www.gador.com.ar/np/vademecum/pdf/atenolol.pdf>
13. <http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=17926>
14. http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_025.html, Manual Merck de información médica para el hogar, sección 3, Enfermedades cardiovasculares, Hipertensión Arterial, capítulo 25.
15. <http://www.radiolaprimerisima.com/noticias/general/76804>, 18 de mayo de 2010
16. <http://www.umbeuc.cl/vereclipse.php?eclipse=eclipseAtenolol.html>, Dr. Ignacio Neumann, Dr. Joaquín Montero, Revista médica de Chile (Rev Med Chil. 2005 May 2004).
17. http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_adversa_a_uno_de_los_medicamentos#Conceptos_que_pueden_confundirse_con_RAM

GLOSARIO

A

Actividad parasimpática: Función del sistema nervioso que sirve para disminuir la frecuencia cardíaca, aumento de las glándulas y la actividad intestinal, y relajar los músculos del esfínter. El sistema nervioso parasimpático, junto con el sistema nervioso simpático acelera la frecuencia cardíaca, contrae los vasos sanguíneos y eleva la presión arterial).

Actividad simpaticomimética intrínseca: La propiedad de un fármaco que causa la activación de los receptores adrenérgicos a fin de producir efectos similares a la estimulación del sistema nervioso simpático.

Agentes simpaticomiméticos: son sustancias que imitan los efectos del sistema nervioso simpático , como catecolaminas , epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), la dopamina , etc. Tales drogas se utilizan para tratar el paro cardíaco y bajar la presión arterial. Estos fármacos actúan en los posganglionares terminales simpáticos, ya sea directamente activando postsináptica los receptores , el bloqueo y la interrupción de la recaptación , o estimular la producción y liberación de catecolaminas.

Aldosterona: Es una hormona producida por la parte externa (corteza) de la glándula suprarrenal que regula el equilibrio de sal y agua en el cuerpo. La aldosterona es secretada en respuesta a niveles bajos en sal.

Alopecia: La pérdida de cabello; calvicie.

Antagonistas de calcio: Los antagonistas o bloqueantes del calcio son una serie de compuestos orgánicos cuyas fórmulas difieren profundamente entre sí, pero coinciden en bloquear las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de la membrana celular e impedir la entrada de este ion al citoplasma.

Anticuerpos antinucleares: Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos).

B

Barorreceptores: son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión que se oponen a los cambios bruscos de la presión arterial, es decir, son receptores de presión. Se encuentran localizadas en gran abundancia en las paredes de la arteria carótida interna y en la pared del cayado aórtico.

Bloqueante alfa adrenérgico periférico: Son los fármacos capaces de antagonizar selectivamente a los receptores alfa 1 adrenérgicos, muestran sus principales efectos sobre las fibras musculares lisas de arteriolas y venas. Esto conduce a una reducción de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. Dado que no actúan de forma significativa sobre los receptores alfa 2, no provocan taquicardia refleja y además reducen la precarga cardíaca (resistencia al llenado del corazón), por lo que no suelen aumentar el débito ni el ritmo cardíacos, frente a lo que ocurre con otros vasodilatadores.

C

Celíacos (enfermos): son individuos que presentan intolerancia al gluten y más concretamente a una de sus fracciones proteicas o componentes, llamada gliadina (cuando comen alimentos que contienen esta sustancia se produce daño en el intestino). El gluten forma parte de las proteínas del trigo. Estos pacientes tienen también intolerancia, aunque en menor grado, a otras proteínas contenidas en otros cereales como: centeno, cebada y avena.

Catecolamina: son un grupo de sustancias que incluyen la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, las cuales son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino. Las catecolaminas pueden ser producidas en las glándulas suprarrenales, ejerciendo una función hormonal, o en las terminaciones nerviosas, por lo que se consideran neurotransmisores. El precursor de todos ellos es la tirosina, que se usa como fuente en las neuronas catecolaminérgicas (productoras de catecolaminas). Las catecolaminas están asociadas al estrés y la obesidad

D

Degeneración atrial: Deformación de la aurícula

Difteria: es una enfermedad infecciosa aguda epidémica, debida a la exotoxina protéica producida por *Corynebacterium diphtheriae* (bacilo de Klebs-Löffler). Se caracteriza por la aparición de falsas membranas (pseudomembranas) firmemente adheridas, de exudado fibrinoso, que se forman principalmente en las superficies mucosas de las vías respiratorias y digestivas superiores. La difteria es una enfermedad causada por el efecto de la exotoxina de las cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*, que usualmente afecta las amígdalas, garganta, nariz, miocardio, fibras nerviosas o piel.

Dihidropiridina: Es el nombre de una molécula basada en la piridina y conocidos en farmacología como bloqueadores de los canales de calcio tipo L, sensibles al voltaje ubicados principalmente en las fibras musculares del ser humano.

Diurético tiazídico: Son un grupo de fármacos que se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la presión arterial alta (hipertensión) o el edema (retención de líquidos). Los diuréticos también se recetan para ciertos tipos de enfermedades del riñón o hígado.

E

Efectividad: Es la capacidad de lograr un efecto deseado, esperado o anhelado.

Efecto cronotrópico negativo: Es un efecto que tienen algunas sustancias sobre el ritmo cardíaco. Aquellas que son cronotrópicos positivos, aceleran la frecuencia cardíaca, mientras que los que tienen un efecto cronotrópico negativo producen disminución de la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, el sistema nervioso simpático produce taquicardia por lo que es cronotrópico positivo, en cambio el sistema nervioso parasimpático es cronotrópico negativo porque disminuye la frecuencia cardíaca.

Eficacia: Es la aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinados por métodos científicos. Se determina generalmente a partir de la fase II de los estudios clínicos, mediante la comparación de los tratamientos que emplean el

medicamento problema versus un grupo control (grupo que no recibe tratamiento o recibe un placebo).

Entidad nosológica: Relativo a la clasificación o descripción de la enfermedad. La nosología es la ciencia que, formando parte del cuerpo de conocimientos de la medicina, tiene por objeto describir, explicar, diferenciar y clasificar la amplia variedad de enfermedades y procesos patológicos existentes, entendiendo estos como entidades clínico-semiológicas, generalmente independientes e identificables según criterios idóneos. Implica una sistematización de las entidades por los conocimientos que se tiene de ellas, basados en supuestos teóricos sobre la naturaleza de los procesos patológicos.

F

Farmacoepidemiología: es el estudio de la utilización de los medicamentos y sus efectos en grandes poblaciones. Sus fundamentos proceden de la farmacología clínica y de la epidemiología. Mejor dicho, aplica los métodos epidemiológicos para analizar el uso de los medicamentos.

Feocromocitoma: Es un tumor raro de la glándula suprarrenal que provoca la liberación excesiva de epinefrina y norepinefrina (hormonas que regulan la frecuencia cardíaca y la presión arterial). Puede presentarse como un tumor único o como más de una neoplasia y, por lo general, se desarrolla en la médula (centro o núcleo) de una o ambas glándulas suprarrenales. Algunas veces, este tipo de tumor se presenta fuera de estas glándulas, usualmente en alguna otra parte del abdomen.

G

Gasto cardíaco o volumen minuto cardíaco (VMC): se define como el volumen de sangre expulsado por cada ventrículo en un minuto y corresponde al producto del volumen sistólico (VS) por la frecuencia cardíaca (FC): $VMC = VS * FC$.

Glándulas de Brunner: reciben este nombre las glándulas acinosas de la mucosa duodenal que segregan una sustancia mucoide protectora alcalina. También se cree que las glándulas de Brunner segregan urogastrona, un péptido que inhibe la secreción gástrica de ácido.

I

Inhibidores de la angiotensina (IECA): Grupo de fármacos que ejercen una potente acción hipotensora por disminución de las resistencias periféricas totales. Este efecto lo logran por la acción combinada sobre los sistemas renina-angiotensina y del incremento en bradicinina, que a su vez genera óxido nítrico. Dentro de este grupo se ubican, el Captopril, Lisinopril, Benazepril, Fosinopril, Enalapril y Losartán.

M

Morbilidad: Número proporcional de personas que enferman en una población y en un período de tiempo determinado.

Mortalidad: Número de muertes que se producen en una determinada población y esta relacionada a la tasa de mortalidad.

P

Profilaxis: se usa el término con el significado de la necesidad de montar guardia contra las enfermedades, centrado en el concepto de la prevención. El término profilaxis está dirigido a la medicina preventiva como un sistema de cuidados y de vigilancia con el rigor cada vez mayor de los responsables de vigilar la salud colectiva y de la aplicación de los mecanismos de defensa que asienta la eficacia de las políticas profilácticas.

Polimedicados: Paciente con tratamiento con más de un medicamento.

R

Reacción anafiláctica: Es la que se produce como consecuencia de la entrada en el organismo de un alérgeno, se produce una reacción generalizada que afecta a varios órganos y sistemas y no únicamente a la zona a través de la cual el alérgeno penetra en el organismo. La reacción suele producirse tan sólo unos pocos minutos tras el contacto con la sustancia responsable.

Renina: Enzima producida por el riñón, que actúa en angiotensina para formar la sustancia presora angiotensina I, la cual se eleva en algunas formas de hipertensión.

Receptores adrenérgicos: son complejos moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina, noradrenalina, dopamina y otros agonistas relacionados. Estos se pueden clasificar en dos tipos fundamentales los Receptores α y los Receptores β .

S

Seguridad: Característica de un medicamento que puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables, es por lo tanto una característica relativa y su medición es problemática debido a la falta de definiciones operativas o por razones éticas o legales.

Shock cardiogénico (SC): es un estado de hipoperfusión tisular debido a disfunción cardíaca. La definición clínica de shock cardiogénico incluye la disminución del gasto cardíaco y la presencia de hipoperfusión tisular en presencia de un volumen intravascular adecuado.

Simpaticolítico: Medicamento que tiene por misión inhibir la acción del sistema simpático, de lo que resulta un predominio de la acción del sistema parasimpático.

T

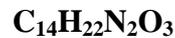
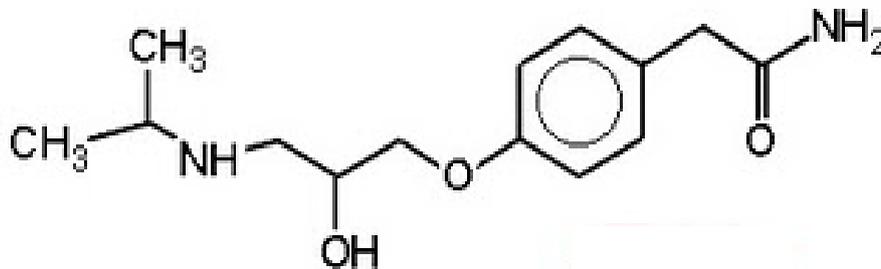
Tirotoxicosis o hipertiroidismo: es una serie de trastornos clínicos, que están dados por un aumento de las concentraciones de tiroxina libre o triyodotironina circulantes. Se manifiesta por pérdida inexplicable de peso a pesar de un apetito voraz. Las principales causas de hipertiroidismo o tirotoxicosis, se relaciona con un crecimiento difuso de la glándula tiroides, hiperactividad de la glándula y presencia de anticuerpos contra diferentes fracciones de la glándula tiroides (este padecimiento autoinmunitario, también se conoce como en Enfermedad de Graves o enfermedad de Basedow en Europa y América Latina).

V

Vacuolización: Hinchazón cutánea de las células malpighianas en que sus núcleos se multiplican y forman estructuras más o menos esféricas, se observa en algunas infecciones provocadas por herpes, como en la varicela.

ANEXOS

ESTRUCTURA Y FÓRMULA QUÍMICA DE ATENOLOL



Código ATC: C07AB03

Farmacocinética:

Biodisponibilidad: 40- 50 % por vía oral

Unión proteica: 6 al 16 %

Metabolismo: Hígado (Bajo < 10 %), se excreta sin cambio

Vida media: 6-7 horas

Excreción: renal.

Fuente: <http://profesionalesdelasalud.blogspot.com/2007/07/8888.html>

Descripción de la estructura: Su estructura es similar al Isoproterenol, posee un anillo aromático y un carbono asimétrico en la cadena lateral lo que le da el mantenimiento de sus acciones farmacológicas, con un grupo amino terminal donde asienta sustituciones. El agregado de grupos alcoholes es lo que favorece su unión a los receptores β y la actividad betabloqueante solo aparece en los isómeros levógiros y los dextrógiros son agentes estabilizantes de la membrana sin actividad antagonista β .

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARACUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**



Bradycardia asociada al Atenolol en pacientes de 40 a 65 años con Hipertensión Crónica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, Agosto - Noviembre 2010.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha N°: _____

I. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

1.1 Edad (años) _____

1.2 Sexo

Femenino ____

Masculino ____

1.3 Peso (Kg) _____

II. DATOS CLÍNICOS

2.1 Control de la frecuencia cardíaca

Frecuencia cardíaca (latidos por minuto) _____

2.2 Factores predisponentes del paciente

✓ Obesidad ____

✓ Tabaco ____

✓ Alcohol ____

✓ Patologías Asociadas.

Si ____

No ____

✓ ¿Cuál (es)? _____

✓ Fármacos Concomitantes

2.3 Pruebas de laboratorio relevantes.

Si ____ No ____

¿Cuál (es)? _____

2.4 Relación Beneficio / Riesgo de atenolol

Dosis _____

Frecuencia _____

Vía de administración _____

Presencia de bradicardia: Si ____ No ____

Se reportó la bradicardia: Si ____ No ____

Medicamento que potencie la bradicardia por atenolol: Si ____ No ____

Suspensión o cambio del tratamiento con atenolol: Si ____ No ____

Muerte por bradicardia: Si ____ No ____

Observaciones:

Sexo vs Edad

Tabla 1

			Edad			Total
			43 años	47 años	55 años	
Sexo	Masculino	Nº pacientes	1	0	0	1
		% del Total	33,3%	,0%	,0%	33,3%
	Femenino	Nº pacientes	0	1	1	2
		% del Total	,0%	33,3%	33,3%	66,7%
Total	Nº pacientes		1	1	1	3
	% del Total		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Edad vs Factores Predisponentes

Tabla 2

			Factores Predisponentes			Total
			Obesidad y tabaco	Obesidad, tabaco y alcohol	Ninguno	
Edad 43 años	Nº pacientes	0	1	0	1	
	% del Total	,0%	33,3%	,0%	33,3%	
47 años	Nº pacientes	1	0	0	1	
	% del Total	33,3%	,0%	,0%	33,3%	
55 años	Nº pacientes	0	0	1	1	
	% del Total	,0%	,0%	33,3%	33,3%	
Total	Nº pacientes	1	1	1	3	
	% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Sexo vs Factores Predisponentes

Tabla 3

			Factores Predisponentes			Total
			Obesidad y tabaco	Obesidad, tabaco y alcohol	Ninguno	
Sexo	Masculino	Nº pacientes	0	1	0	1
		% del Total	,0%	33,3%	,0%	33,3%
	Femenino	Nº pacientes	1	0	1	2
		% del Total	33,3%	,0%	33,3%	66,7%
Total		Nº pacientes	1	1	1	3
		% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Sexo vs Patologías Asociadas

Tabla 4

			Patologías Asociadas			Total
			Miastemia Grave y fibrilación auricular	Shock hipovolémico y úlcera gástrica	Interferencia auricular	
Sexo	Masculino	Nº pacientes	0	1	0	1
		% del Total	,0%	33,3%	,0%	33,3%
	Femenino	Nº pacientes	1	0	1	2
		% del Total	33,3%	,0%	33,3%	66,7%
Total		Nº pacientes	1	1	1	3
		% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Dosis vs Frecuencia Cardíaca

Tabla 5

			Frecuencia Cardíaca			Total
			55 latidos por minuto	56 latidos por minuto	58 latidos por minuto	
Dosis	100 mg	Nº pacientes	1	1	0	2
		% del Total	33,3%	33,3%	,0%	66,7%
	50 mg	Nº pacientes	0	0	1	1
		% del Total	,0%	,0%	33,3%	33,3%
Total		Nº pacientes	1	1	1	3
		% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Cambio de Tratamiento vs Frecuencia Cardíaca

Tabla 6

	Frecuencia Cardíaca			Total	
	55 latidos por minuto	56 latidos por minuto	58 latidos por minuto		
Cambio del Si Tratamiento	Nº pacientes	1	1	0	2
	% del Total	33,3%	33,3%	,0%	66,7%
No	Nº pacientes	0	0	1	1
	% del Total	,0%	,0%	33,3%	33,3%
Total	Nº pacientes	1	1	1	3
	% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Factores Predisponentes vs Frecuencia Cardíaca

Tabla 7

			Frecuencia Cardíaca			Total
			55 latidos por minuto	56 latidos por minuto	58 latidos por minuto	
Factores Predisponentes	Obesidad y tabaco	Nº pacientes	0	1	0	1
		% del Total	,0%	33,3%	,0%	33,3%
	Obesidad, tabaco y alcohol	Nº pacientes	1	0	0	1
		% del Total	33,3%	,0%	,0%	33,3%
	Ninguno	Nº pacientes	0	0	1	1
		% del Total	,0%	,0%	33,3%	33,3%
Total	Nº pacientes	1	1	1	3	
	% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)

Otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca vs Frecuencia Cardíaca

Tabla 8

			Frecuencia Cardíaca			Total
			55 latidos por minuto	56 latidos por minuto	58 latidos por minuto	
Otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca	Captopril	Nº pacientes	1	0	0	1
		% del Total	33,3%	,0%	,0%	33,3%
	Enalapril	Nº pacientes	0	1	0	1
		% del Total	,0%	33,3%	,0%	33,3%
	Enalapril y captopril	Nº pacientes	0	0	1	1
		% del Total	,0%	,0%	33,3%	33,3%
Total	Nº pacientes	1	1	1	3	
	% del Total	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	

Fuente: Equipo de investigación (Expedientes clínicos)