

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN - LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS FARMACEUTICOS



TEMA:

Riesgo de Infarto de miocardio asociado al uso de Nifedipina en pacientes hospitalizados en el HEODRA de 1998 a 2000.

**Monografía para optar al título de:
*Licenciado en Farmacia y Química***

AUTOR:

Br. BENITO AGUSTÍN SILVA VANEGAS

TUTOR:

Dra. CLARISA ALAVAREZ DE QUINTANILLA

León 18 de Diciembre de 2003

DEDICATORIA:

Dedico este trabajo monográfico
a mi novia y futura esposa,
Claudia Marcela Martínez Guido,
Quien ocupa mi pensamiento
la mayor parte del día

AGRADECIMIENTO

La realización de este trabajo monográfico lo debo y agradezco por tanto a:

 Mi Dios, cuyo nombre es Jehová, porque me da la vida y aliento sin echarme en cara nada.

 Mi madre, Clementina Vanegas, porque ha trabajado mucho para que llegue a las aulas de la universidad y me gradúe.

 Mi tutora, Clarisa Álvarez, porque supo guiar mis pasos en la elaboración de esta monografía con paciencia y experiencia.

 Señores: Mario Saldaña y Alicia Medina, por su apoyo económico y moral.

 Carlos Saldaña, por su asesoría en cuestiones técnicas.

 Francisco Delgado, trabajador del departamento de archivo del HEODRA.

INDICE DE CONTENIDO

PAG.

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
3. Justificación.....	5
4. Objetivos.....	6
5. Marco teórico	7
6. Diseño Metodológico.....	18
7. Resultados y análisis de los Resultados.....	22
8. Conclusiones.....	37
9. Recomendaciones.....	38
10. Bibliografía.....	39
11. Anexos.....	40

INTRODUCCIÓN

Todo fármaco, por insignificante que parezcan sus acciones terapéuticas, posee la capacidad de producir efectos nocivos. Las reacciones adversas son unos de los costos del tratamiento médico actual. Algunas reacciones adversas son más pronunciadas que otras, algunas dejan secuelas imborrables como la muerte. Las normas de la FDA, se orientan a asegurar que los medicamentos sean inocuos y eficaces, pero ambos términos son relativos. El beneficio calculado de cualquier decisión terapéutica debe ser ponderada contra sus posibles riesgos. Los pacientes, en un grado mayor que los médicos, desconocen las limitaciones de la fase de predistribución comercial en la obtención de productos farmacológicos, en cuanto a definir incluso riesgos relativamente frecuentes de los nuevos productos. Solo unos cuantos millares de pacientes se someten a medicación experimental en situaciones mas o menos controladas y perfectamente definidas durante las fases de estudio, por lo que no se detectan antes de la distribución comercial los efectos adversos que surgen con una frecuencia de 1:1000 pacientes y quizás esa es la razón por la que muchos fármacos tienen que desaparecer de las listas de medicamentos prescritos por los médicos, después que se descubre que la relación riesgo-beneficio se inclina considerablemente a los riesgos.

Cada año sufren un ataque cardiaco, o infarto de miocardio, millones de hombres y mujeres de todo el mundo. Muchos sobreviven con pocas secuelas, otros mueren, y hay quienes quedan con el corazón tan afectado que “es dudoso que puedan reemprender actividades útiles”, por consiguiente, es imperativo tratar de inmediato los síntomas de infarto siempre que sea posible.

Existen serias sospechas de que algunos medicamentos como la Nifedipina (bloqueador de los canales del calcio) produce o predispone a infarto al miocardio, que no es mas que el resultado final de la deprivación irreversible de flujo sanguíneo y aporte de oxígeno al músculo cardiaco durante un periodo de tiempo

suficiente para producir alteraciones estructurales y necrosis al miocardio . Esta es una reacción adversa muy grave que puede conducir a la muerte del paciente si no es tratado inmediata y debidamente.

En Nicaragua no existe una farmacovigilancia significativa de toda la farmacoterapia administrada, es cierto que en la atención hospitalaria se utiliza el perfil farmacoterapéutico, y que en un acápite de este documento se contemplan las posibles reacciones adversas de los pacientes, sin embargo no se le da un seguimiento significativo a dichas reacciones y ni mucho menos que se hagan estudios de peso para definir las reacciones adversas cuando solo se sospecha de ellas. Las instituciones responsable talvez argumenten falta de recursos financiero y como no existe la motivación como base, entonces se esta a merced de investigaciones importadas de otros países para tomar decisiones en cuanto a farmacoterapia se refiere.

El presente trabajo, consiste en un estudio de utilización de Nifedipina en el tratamiento de la HTA y Su riesgo agregado de padecer infarto al miocardio en pacientes que recibieron atención en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, en un periodo comprendido de 1998 a 2000.

ANTECEDENTES

Según investigaciones de Kloner (1995), Opie y Misserli (1995), Yusuf (1995), Furberg y colaboradores (1995), no hay pruebas de que los bloqueadores de los canales del calcio resulten beneficiosos en el tratamiento del infarto, y en varios estudios, la formulación de acción breve de nifedipina, una dihidropiridina, parece haber tenido efectos nocivos en relación con la mortalidad a dosis mas altas.

La presencia de cardiopatía de origen isquémico junto con hipertensión suscita una serie especial de preocupaciones en cuanto a algunos de los bloqueadores de los canales del calcio. Los estudios en los que se evalúa la administración de nifedipina en la cápsula de formulación estándar (liberación inmediata) en pacientes con cardiopatías isquémicas se han valorado mediante metaanálisis. Se encontró que los pacientes tratados con nifedipina tienen mortalidad mas alta que los tratados con placebo, y este riesgo a aumentado se relaciono con la dosis; quienes reciben nifedipina 80mg /día, tienen probabilidad 2.5 veces mayor de muerte que los del grupo que reciben placebo. Este concepto se extiende a todas las dihidropiridinas con vidas medio breves que se administra en una formulación de liberación inmediata; esos compuestos causan variaciones pronunciadas de la presión arterial con brotes concomitantes de descarga adrenérgica. En ausencia de datos, es más difícil extrapolar un riesgo aumentado al Diltiazem y Verapamilo, o al uso de dihidropiridinas con vidas medias prolongadas que no desencadenan esas variaciones de la presión arterial. Debido a estos datos, la mayor carga de efectos adversos y la probabilidad de la falta de apego a la prescripción de las formulaciones de liberación inmediata de nifedipina y otras dihidropiridinas que tienen vidas medias breves, no se recomienda su uso para tratar a hipertensos con cardiopatía de origen isquémico, y las dosis altas quizás deban evitarse en la terapéutica de la hipertensión en general.

El espectro de reacciones adversas BCC varia entre los fármacos de esta clase pero solo una pequeña fracción de pacientes suspende dichos medicamentos a consecuencia de efectos colaterales percibidos. Las dihidropiridinas causan las incidencias más altas de efectos adversos vasculares. Alrededor del 10% de quienes reciben la formulación estándar de nifedipina (cápsula de liberación inmediata) presentan cefalalgia, rubor, desvanecimiento y edema periférico. El desvanecimiento y el rubor son muchos menos problemáticos con las formulaciones de liberación sostenida y con las dihidropiridinas que tienen vida media prolongada y concentraciones plasmáticas relativamente constante del fármaco. El edema casi nunca depende de retención del líquido, es mas probable que se origine por incremento de la presión hidrostática en las extremidades inferiores debido a dilatación precapilar y contricción poscapilar refleja.

En la Unan León en el año 2000, se realizo un estudio con la nifedipina en el manejo de la crisis hipertensiva. Fue un estudio que comparaba la efectividad de la nifedipina vs. Captopril, esta investigación concluyo que la nifedipina posee un efecto hipotensor menor que su contrincante, pero no apporto nada sobre sus efectos adversos. En Nicaragua no existen investigaciones que informen sobre el riesgo de utilizar nifedipina.

JUSTIFICACIÓN

La realidad de Nicaragua en cuanto a la historia de la patología se refiere, no es igual al contexto patológico de otro país. Sin embargo, con frecuencia se puede notar como se trata de extrapolar los resultados de investigaciones realizadas en otros países, con pacientes que tienen régimen de vida diferente al nuestro y luego se aplican estos resultados a nuestro contexto de vida. Es cierto que tales estudios son una referencia, pero no definitiva, por lo que se necesitan estudios de la farmacoterapia administrada que aporten datos con pacientes que se ajusten a la cultura nicaragüense en cuanto a la prescripción y utilización de medicamentos.

Por lo tanto, el presente trabajo contribuirá a aportar conocimientos científicos sobre reacciones adversas de la nifedipina . Con la revisión de los expedientes de pacientes que recibieron tratamiento con nifedipina se pretende desenterrar hasta que grado afecto la utilización de este fármaco provocando infarto de miocardio a los pacientes hipertensos en el periodo comprendido de 1998 a 2000. Claro , el problema de las reacciones adversas por medicamentos es mucho mas complejo y no se resuelve con estudiar a un fármaco , pero , por lo menos se lograra despertar la motivación en el personal de salud involucrado en la utilización de medicamentos a darle seguimiento a cualquier sospecha de efectos nocivos producidos por fármacos , específicamente , promover el uso apropiado del instrumento de que se dispone con este objetivo practico : el perfil farmacoterapéutico en su nueva modalidad en la atención hospitalaria .

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

1. Determinar el riesgo de padecer infarto de miocardio en pacientes que utilizan Nifedipina como antihipertensivo o como antianginoso a través de la frecuencia de infarto en pacientes hospitalizados en el HEODRA durante el periodo de Enero de 1998 a 2000.
2. Evaluar con carácter crítico la terapia con Nifedipina, administrada en pacientes hipertensos o con otras afecciones cardiovasculares tratados en el HEODRA durante el periodo de Enero de 1998 a 2000.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la relación entre las características demográficas (sexo , edad , procedencia) y la frecuencia de casos de infarto.
2. Determinar si los antecedentes patológicos familiares , farmacológicos y no farmacológicos influyen en la frecuencia de infarto en pacientes que usan Nifedipina como antihipertensivo o como antianginoso.
3. Establecer la relación entre pacientes hipertensos , tratados con Nifedipina y la frecuencia de casos de infarto agudo de miocardio.
4. Conocer la cantidad de pacientes que usaron Nifedipina para tratarse la angina de pecho y que han padecido infarto de miocardio.
- 5..Determinar si la terapia con Nifedipina a pacientes hipertensos o con angina esta de acuerdo con el diagnostico y las características individuales del pacientes.

MARCO TEORICO

Infarto de miocardio:

El corazón es un órgano muscular hueco que bombea la sangre a todo el organismo. Lo que sucede en un infarto de miocardio es que parte del músculo

cardiaco deja de recibir sangre y por consiguiente el tejido muere. Para mantenerse sano, el corazón precisa el oxígeno y los nutrientes que la sangre transporta; estos le llegan a través de las arterias coronarias, vasos que rodean por completos dichos órganos.

Hay varios tipos de cardiopatías, según la parte del corazón que afecten. No obstante, la más común es la aterosclerosis, una insidiosa enfermedad de las arterias coronarias que consiste en la formación de placas o depósitos de grasas en sus paredes. Con el tiempo dichas placas van aumentando de tamaño, endurecen estrechan las arterias y restringen el flujo de sangre hacia el corazón. La aterosclerosis es la enfermedad de base de la mayoría de los infartos.

El infarto se produce cuando, debido a la obstrucción de una arteria o más el corazón no recibe la cantidad de oxígeno que necesita. Aun en el caso de obstrucciones arteriales leves, una de las placas puede desprenderse y dar lugar a la formación de un coágulo de sangre (trombo). Las arterias afectadas también son más susceptibles al espasmo, y en su entorno es posible que se forme un coágulo de sangre que tal vez libere una sustancia química que estreche aun más la pared de la arteria y provoque un infarto.

Cuando el músculo cardíaco se privado de oxígeno demasiado tiempo el tejido de esa zona muere. A diferencia de otros tejidos, este no se regenera. Cuanto más dure el ataque, más daño sufrirá el corazón y mayores serán las probabilidades de muerte. Si el sistema eléctrico del corazón se trastorna, el ritmo cardíaco se vuelve caótico y el corazón empieza a palpar muy deprisa y sin coordinación. En este tipo de arritmia llamada fibrilación ventricular, el corazón no puede bombear sangre al cerebro eficazmente, de modo que este deja de funcionar en menos de 10 minutos y sobreviene la muerte.

El músculo cardíaco requiere aproximadamente 1.3 ml de oxígeno por 100 g de tejido muscular por minuto para permanecer con vida. Compárese con los 8

ml de oxígeno por 100 g que recibe aproximadamente el ventrículo izquierdo en reposo cada minuto. Por tanto, incluso si existe entre un 15 y 30 % del flujo coronario normal de reposo, el músculo no morirá. Sin embargo, en la parte central de un infarto grande, donde casi no existe flujo sanguíneo colateral, el músculo sí que muere.

Las principales causas de muerte tras un infarto agudo de miocardio son:

1. Disminución de gasto cardiaco.
2. Estancamiento de la sangre en las venas pulmonares y edema pulmonar.
3. Fibrilación cardiaca.
4. Rotura cardiaca.

Síntomas de un Infarto

1. Sensación incomoda de presión, contricción o dolor en el pecho que dura varios minutos. Puede confundirse con un fuerte dolor estomacal.
2. Dolor que puede irradiarse hacia el maxilar inferior, el cuello, los hombros, los brazos, los codos o la mano izquierda, o percibirse únicamente en algunos de esos lugares.
3. Dolor prolongado en la parte alta del abdomen.
4. Dificultad para respirar, mareo, desmayo, sudoración, o piel fría o húmeda al tacto.
5. Agotamiento (talvez desde semanas antes del infarto).
6. Nauseas o vómitos.
7. Ataques frecuentes de angina de pecho no provocados por esfuerzos físicos.

Los síntomas pueden variar de leves a intensos, y no todos se presentan en cada infarto. En algunos casos, no obstante, el infarto es asintomático.

Riesgo de infarto de miocardio

La enfermedad coronaria esta relacionada con varios factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Tras años, o hasta décadas, de riesgos vinculados con uno o más de estos factores, puede producirse la enfermedad coronaria y sobrevenir el infarto.

Edad, sexo y herencia: El peligro de infarto aumenta con la edad. El 55% de los ataques cardiacos corresponden a personas mayores de 65 años, y el 80% de las victimas mortales tienen más de 65 años.

Los hombres menores de 50 años corren más riesgo que las mujeres de su misma edad. En el caso de la mujer, el peligro aumenta después de la menopausia, pues la cantidad de estrógenos, hormona que protege de las enfermedades cardiacas, disminuye drásticamente. Según ciertas estimaciones el tratamiento con estrógenos puede reducir en un 40% o más el riesgo de cardiopatías, pero existe la posibilidad de que incremente el peligro de desarrollar ciertos tipos de cáncer.

La herencia también desempeña un papel importante. Los hijos de personas que sufrieron un infarto antes de los 50 años, o incluso después de esa edad, tienen mayor riesgo. Cuando ha habido casos de problemas cardiacos en la familia, existen más probabilidades de que los hijos desarrollen problemas similares.

El colesterol: Es un lípido esencial para la vida. Lo produce el hígado, y la sangre lo transporta a las células en unas moléculas llamada lipoproteínas. Existen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad

(HDL). El colesterol se convierte en un factor de riesgo coronario cuando se concentra demasiado LDL en la sangre.

Se cree que el HDL desempeña un papel protector, pues toma el colesterol de los tejidos y lo lleva de vuelta al hígado, donde es transformado y eliminado del organismo. Si el LDL está alto y el HDL bajo existe un elevado riesgo de cardiopatía. Al reducir el nivel de LDL, el riesgo disminuye considerablemente. Para bajar el colesterol es muy importante vigilar la dieta, el ejercicio y algunos fármacos también ayudan.

Vida sedentaria: Las personas de vida sedentaria tienen más riesgo de infarto. Pasan la mayor parte del día sin moverse apenas y no hacen ejercicio con regularidad. El ataque cardíaco suele sobrevenirles después de alguna actividad fuerte.

Hipertensión, exceso de peso y diabetes: La presión arterial alta (hipertensión) puede dañar las paredes de las arterias y dejar que el colesterol LDL penetre en su revestimiento y contribuya a la acumulación de placas. Al acumularse esos depósitos de grasa, el flujo sanguíneo encuentra más resistencia y, por consiguiente, la presión arterial aumenta.

La presión arterial debe examinarse con regularidad, pues a veces no da ninguna señal externa que indique la existencia de un problema. Se calcula que por cada reducción de un punto en la presión diastólica (la cifra inferior) se reduce el riesgo de infarto en un 2 ó 3%. La medicación para bajar la presión arterial puede ser efectiva. Seguir una dieta —y en algunos casos consumir menos sal— además de hacer ejercicio regular para bajar de peso, ayuda a controlar la hipertensión.

El exceso de peso fomenta la hipertensión y las anomalías relacionadas con los lípidos. Evitar la obesidad, o por lo menos tratarla, es una de las mejores maneras de prevenir la diabetes, afección que acelera la enfermedad coronaria e incrementa el riesgo de infarto.

Tabaco: El tabaco influye mucho en el desarrollo de la enfermedad coronaria. En Estados Unidos constituye la causa directa del 20% de las muertes por infarto y de casi el 50% de los infartos sufridos por mujeres menores de 55 años. Fumar cigarrillos aumenta la presión arterial e introduce en la corriente sanguínea sustancias químicas tóxicas, como la nicotina y el monóxido de carbono. Estas sustancias, a su vez, dañan las arterias.

Los fumadores también ponen en peligro a las personas que respiran el humo de sus cigarrillos. Los estudios revelan que los no fumadores que viven con fumadores tienen mayor riesgo de infarto. Por consiguiente, al dejar el tabaco, el ex fumador no solo reduce el riesgo para sí, sino que incluso puede salvar la vida de sus seres amados que no fuman.

Estrés: Al estar bajo mucho estrés emocional o mental, los enfermos coronarios corren mucho más peligro de infarto y de muerte súbita cardíaca que las personas que tienen las arterias sanas. Según cierto estudio, el estrés puede hacer que las arterias cargadas de placa se constriñan, llegando a reducir el flujo sanguíneo hasta en un 27%. Se observó una constricción significativa incluso en personas con arterias levemente afectadas. Otro

estudio indicó que es posible que el estrés intenso propicie la ruptura de las placas en las paredes arteriales y provoque un infarto.

Angina de Pecho

En la mayor parte de las personas que desarrollan constricción progresiva de sus arterias coronarias, comienza a aparecer dolor cardiaco, denominado angina; siempre que la carga del corazón resulte excesiva en relación con el flujo sanguíneo coronarias. Este dolor se siente habitualmente detrás de la parte superior del esternón y con frecuencia es referido a zonas superficiales distantes del cuerpo, mas frecuente al brazo y hombro izquierdo, pero también con frecuencia al cuello e incluso a la parte lateral de la cara o al brazo y hombro opuesto.

La razón de esta distribución del dolor es que el corazón se origina en la vida embrionaria del cuello, al igual que los brazos. Por tanto, estas estructuras reciben fibras nerviosas transmisoras del dolor de los mismos segmentos de la medula espinal.

La mayoría de las personas que tienen angina de pecho experimentan emociones que aumentan el metabolismo cardiaco o constriñen temporalmente los vasos coronarios debido a señales nerviosas simpáticas vasoconstrictoras. El dolor dura habitualmente solo unos pocos minutos. Sin embargo algunos pacientes tienen una isquemia tan grande y prolongada que el dolor esta presente todo el tiempo. El dolor con frecuencia se describe como caliente, opresivo y constrictivo, y su calidad es de tal naturaleza que hace que el paciente abandone toda actividad y se ponga en situación de reposo completo.

Hipertensión Arterial

Se considera hipertensión arterial cuando la presión sistólica y/o diastólica es \geq a 140 / 90mm Hg, respectivamente, medida en condiciones vasales y en tres ocasiones distintas.

La decisión de iniciar tratamiento farmacológico en la HTA requiere considerar varios factores: el grado de elevación de la presión arterial, la presencia de daños a órganos blancos y la presencia de enfermedad cardiovascular clínica, otros factores de riesgo principalmente si es mayor de 60 años, fumador, dislipidemia, diabetes, hombre y mujer posmenopáusico e historia familiar de enfermedad cardiovascular.

El objetivo con todos los pacientes con hipertensión es reducir la presión arterial a menos de 140/90mm Hg.

En las personas ancianas el tratamiento de la hipertensión arterial se ha asociado con una reducción más significativa de la enfermedad cardiaca coronaria. En pacientes con hipertensión no complicada, ancianos y pacientes con hipertensión sistólica aislada deben alcanzar cifras menores de 140/90mm Hg, en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal menor de 130/85mm Hg; y en pacientes con insuficiencia renal y proteinurias mayor de un gramo por día deben alcanzarse cifras menores de 125/75mm Hg.

El tratamiento de elección de HTA es un diurético tiazídico o un bloqueador beta adrenérgico como monoterapia, son los únicos agentes que hasta ahora han demostrado reducir la morbimortalidad en numerosos ensayos randomizados. Pero además hay otras elecciones farmacológicas: los IECA, y los bloqueadores de los canales del calcio como la nifedipina.

Nifedipina

Indicaciones

Angina de pecho: La nifedipina esta indicada en el tratamiento de la angina clásica, también para la angina vasoespástica o de la angina inestable en pacientes que no son capaces de tolerar, o cuyas síntomas no se alivian con dosis adecuadas de bloqueantes beta adrenérgicos o nitratos orgánicos.

Hipertensión: La nifedipina esta indicada en el tratamiento de la hipertensión.

En el informe del año 1984 del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, se recomienda una terapia escalonada de la hipertensión. Como tratamiento de primer escalón generalmente utilizar diurético o bloqueante beta adrenérgico. Sin embargo, en pacientes seleccionado a discreción del medico, pueden preferirse otro fármaco alternativo como terapia de primer escalón. Estas pueden incluir a los bloqueantes de los canales del calcio y los IECA.

Propiedades físicas y químicas de la nifedipina:

Nombre químico: 3,5-Ácido piridindicarboxílico, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-dimetil ester.

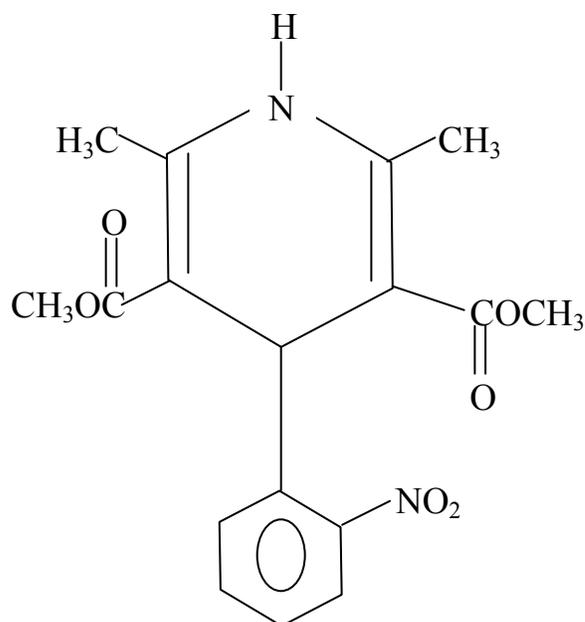
Formula empírica: $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Peso molecular: 346.34

Descripción: Polvo amarillo, afectado por la exposición a la luz.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua pero soluble en alcohol.

Formula estructural:



Propiedades farmacológicas:

Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales del calcio: Inhiben la entrada de los iones de calcio a lo largo de las zonas seleccionadas sensibles al voltaje, denominados canales lentos, a través de las membranas celulares del músculo liso cardiaco vascular. Al reducir la concertación de

calcio intracelular dilatan las arterias coronarias y pueden reducir la frecuencia cardiaca, disminuir la contractilidad miocárdica y enlentecer la conducción nodal auriculoventricular. Las concentraciones de calcio sérico permanecen inalteradas. La nifedipina es un potente dilatador periférico, no deprime la conducción nodal sino – auricular y auriculoventricular, provoca aumento reflejo de la frecuencia cardiaca en respuesta a su acción vasodilatadora.

Antihipertensivo: Reduce la resistencia vascular periférica total como resultado de la vasodilatación. Coadyuvante del tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica, mejora la eyección del ventrículo izquierdo como resultado de la vasodilatación. Puede relacionarse también con un aumento de la relajación diastólica del ventrículo izquierdo y con una disminución de la rigidez de las paredes.

Absorción: De 60 a 75%.

Unión a proteínas: 92 a 98%.

Metabolismo: No se conoce ningún metabolito activo.

Vida media: Bifásica, fase más corta de 2.5 a 3 horas; fase más larga de 5 horas.

Comienzo de la acción: Vía oral de 20 minutos.

Tiempo hasta concentración máxima: 30 a 60 minutos.

Duración de la acción: De 4 a 8 horas.

Eliminación: Renal 80% y fecal 20%.

Precauciones: Carcinogenicidad y mutagenicidad. La nifedipina no demostró ser carcinógena cuando se administró por vía oral a ratas durante dos años. Las pruebas mutagénicas en vivo fueron negativas.

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio:

Se realizo un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Fuente de datos:

Secundaria: Tomado de los expedientes archivados en el departamento de registro y estadística del HEODRA.

Área de estudio:

En el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello.

Universo:

232 expedientes de pacientes hipertensos, con angina e infartados registrados en los años 1998 a 2000 en el HEODRA .

Muestra:

El 50% de los expedientes encontrados de pacientes hipertensos con angina e infartados registrados en los años 1998 a 2000 en el HEODRA y que cumplan con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Paciente que padece hipertensión
 - Paciente tratado con nifedipina u otro antihipertensivo
 - Paciente con angina de pecho .
 - Paciente registrado en el periodo de estudio 2000 a 2003
 - Paciente que padeció infarto y que utilizo nifedipina como antihipertensivo

Criterios de exclusión:

- Paciente que fue registrado antes o después del periodo de estudio
- Paciente hipertenso tratado con medidas no farmacológicas

Instrumento de recolección de datos:

Se elaboro una ficha de recolección de datos con doce preguntas cerradas, que incluirá datos personales, información clínica y reacciones adversas encontradas. Esta ficha se validara con dos expedientes.

Método de obtención de la información:

Se procedio a solicitar la información al departamento de archivo y estadística del HEODRA de los expedientes de los años 1998 a 2000 que llenen los requisitos de inclusión y se procedio a llenar una ficha por cada expediente.

Plan de análisis de los datos:

Con cada ficha llena, se procedio a vaciar su información en una tabla de salida y cada acápite de esta tabla de salida se reflejo en una tabla de frecuencia la que luego se represento mediante gráficos de barra y de pastel.

Se hizo uso de la estadística descriptiva para representar la información, para eso se ingresaron los datos en un programa informático (Excel) y se aplicaron las funciones respectiva para ilustrar claramente los resultados de la investigación. La frecuencia de infarto asociada a nifedipina se contrasto con la frecuencia de infarto asociados a otros tratamientos para establecer la eficacia o el riesgo agregado al uso de nifedipina en pacientes hipertensos.

Variables:

Nifedipina

Sexo

Edad
Procedencia
Antecedentes familiares
Antecedentes farmacologicos
Patología principal
Tratamiento principal
Otras patologías asociadas
Otros tratamientos
Infarto
Defunción

Cruce de variables:

Pacientes vs. Hipertensión vs. Nifedipina vs. Infarto
Pacientes vs. angina vs. Nifedipina vs. Infarto
Infarto vs. Sexo
Infarto vs. Herencia
Infarto vs. Edad
Infarto vs. Procedencia
Terapia vs. Diagnostico

OPERACIONALIZACION DE VARIABLE

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR
SEXO	Genero que indica la inclinación sexual de un individuo	Masculino , Femenino	% de masculino y de Femenino
Edad	Cantidad de años, meses o días que ha vivido el individuo desde que nació hasta ultimo registro en el expediente	Grupos etareos: 20 a 40 años 40 a mas...	% para cada grupo etareo
Procedencia	Lugar de donde procede el individuo	Urbano, Rural	% urbano y de rural
Patología principal	Afectación a la salud del individuo y por la que se le atendió en el hospital	HTA, IAM, Angina	% de HTA , IAM y de Angina
Tratamiento principal	Terapia o medicación para tratar patología principal	Nifedipina, Diurético, IECA, b- Bloqueadores	% para Nifedipina, Diurético, IECA, b- Bloqueadores
Infarto	Necrosis de tejido del corazón u otro órgano causado por falta de oxígeno o nutrientes de la sangre	SI, NO	% para SI o para NO
Muerte	Cese de la vida	SI, NO	% para SI o para NO

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

La revisión y análisis de los expedientes de casos de HTA, Infarto y Angina, esta distribuido de la siguiente manera: 48.3 % de HTA, 47.4 % de Infarto agudo de Miocardio y 12 % de Angina, de los cuales 44 % son masculinos y el 56 % son femeninos.(ver anexos1 y 2).

El mayor numero de casos de infarto, HTA, y Angina se registro en pacientes con edades entre 40 a 80 años (ver anexo 3).La procedencia de los pacientes era mayormente de zona urbana (88 %) .

Comentario de la tabla No 1.

Los hombres corren mas riesgo de padecer infarto que las mujeres (63.6 % a 36.4 % respectivamente). Esta estadística puede deberse a una desventaja que tiene el sexo masculino con respecto al femenino, y es que la concentración de estrógeno , hormona que protege de las enfermedades cardiacas, es mayor en las mujeres que en el hombre, por lo tanto, el hombre tiene mayor probabilidades de padecer un infarto. Sin embargo, la estadística se invierte cuando hablamos de HTA, las mujeres padecen con mas frecuencia de la presión alta que los hombres(76.8 % a 23.2% respectivamente) , esto puede explicarse de la siguiente manera: La mujer realiza mas actividades estresantes que el hombre , porque, si esta casada y trabaja , atiende sus actividades laborales y además las domesticas , por cuestión de cultura, la mujer es la que se preocupa mas por los gastos de la casa, la salud de la familia, la alimentación, etc. En cambio el hombre no esta expuesto a casi todas estas actividades estresantes. La relación sexo / patología se vuelve a inclinar hacia el hombre cuando hablamos de Angina de pecho (57.1 % y 42.9 5 % respectivamente) y esto puede deberse a las mismas razones anteriormente discutidas en el infarto.

El peligro de infarto aumenta con la edad . El 78 % de los casos de infarto y de angina corresponden a personas mayores de 41 años hasta los 80 años, la frecuencia disminuye después de los 81 años. Estos resultados pueden deberse a que en el grupo etareo 41- 80 años hay mas población que en el siguiente grupo 81 años a mas, además pocas personas llegan a vivir mas de 80 años. También no hay que perder de vista lo que hemos comentado anteriormente con respecto al sexo, después de la menopausia, en las mujeres , disminuye drásticamente el estrógeno, se aumenta hasta en un 40 % el riesgo de enfermedad cardiaca y esto afecta considerablemente estos resultados.

Por otro lado, la vida ajetreada y bulliciosa de las urbes aumenta el riesgo de padecer infarto, HTA, y Angina considerablemente. Por el contrario, la vida calmada y el aire puro y saludable que se respira en el campo disminuye la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares.

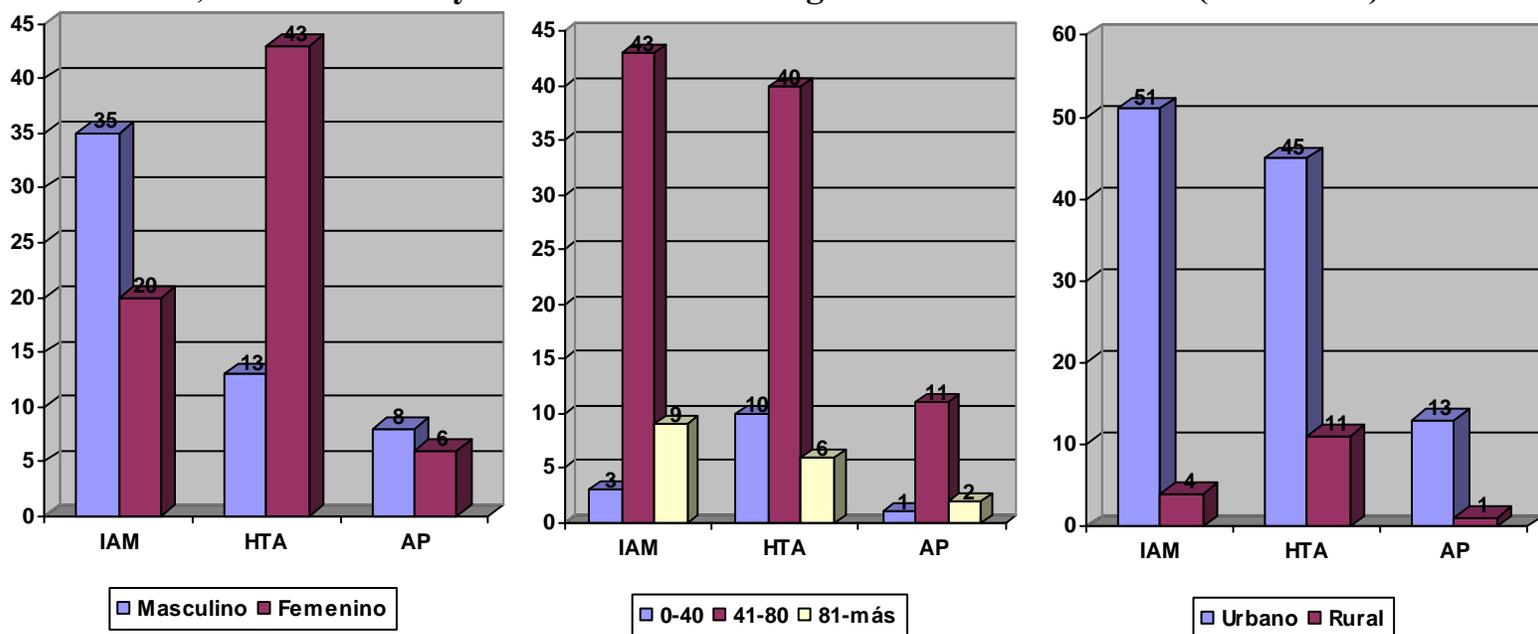
Relación entre características demográficas y casos de infarto, HTA y Angina en el HEODRA (1998-200)

Tabla No. 1

		IAM	%	HTA	%	AP	%
Sexo	M	35	63.6	13	23.2	8	57.1
	F	20	36.4	43	76.8	6	42.9
	Total	55	100	56	100	14	100
Edad (a)	0-40	3	5.5	10	18	1	7.1
	41-80	43	78.2	40	71.4	11	78.6
	81-más	9	16.4	6	10.7	2	14.3
	Total	55	100	56	100	14	100
Procedencia	Urbano	51	92.7	45	80.3	13	93
	Rural	4	7.3	11	19.6	1	7
	Total	55	100	56	100	14	100

Nota: Esta tabla Refleja la distribución por sexo, grupos etáreos, procedencia y su relación con la frecuencia de infarto, HTA y AP.

AP, HTA e Infarto y características demográficas en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Exp. HEODRA

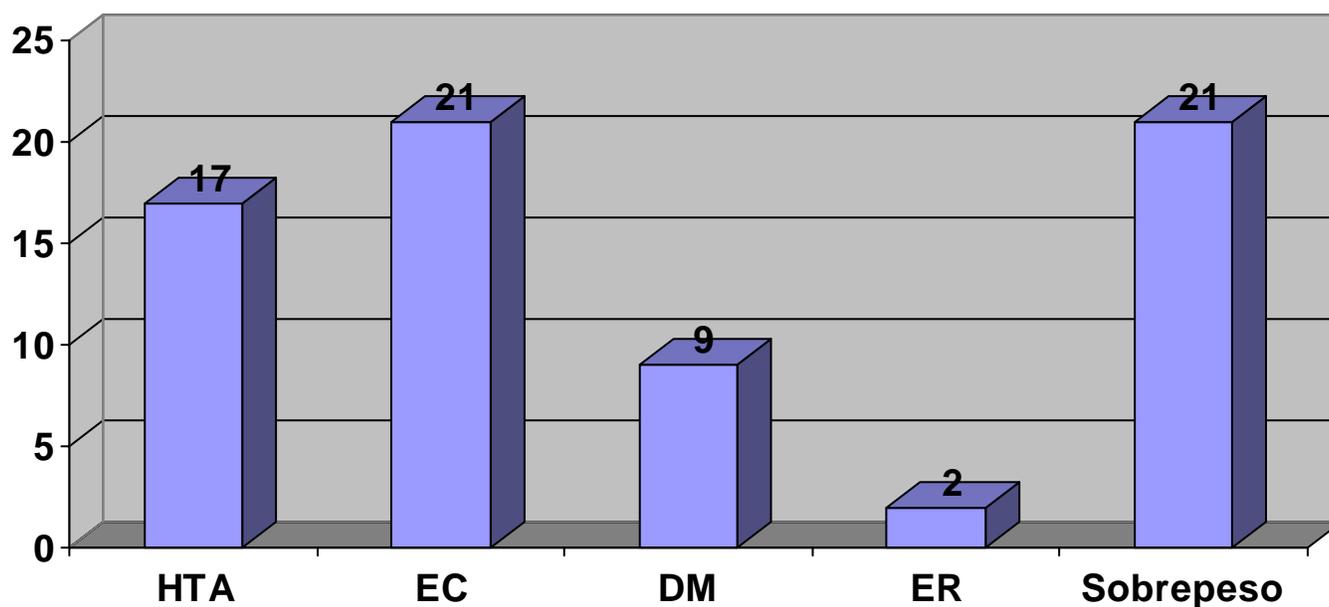
Antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes con infarto agudo de miocardio en el HEODRA (1998-2000)

Tabla No. 2

Infarto	Hipertensión Arterial	%	Enfermedad Cardíaca	%	Diabetes	%	Enfermedad Renal	%	Sobrepeso	%
55	17	31	21	38.2	9	16.4	2	3.6	21	38.2

Nota: Esta tabla refleja los antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes con IAM en el HEODRA (1998-2000).

Antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes con IAM en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Expedientes HEODRA

Comentario de la tabla No 2.

La enfermedad coronaria esta relacionada con varios factores de riesgo genéticos o de estilo de vida . Así entonces de 55 casos de infarto, el 38.2 % tienen antecedentes personales de sobrepeso. El exceso de peso fomenta la hipertensión y las anomalías relacionadas con los lípidos. El colesterol se convierte en factor de riesgo cuando se concentra demasiado LDL en la sangre.

El 31 % de los pacientes infartados tenían antecedentes familiares de de HTA . La presión alta puede dañar las paredes de las arterias y dejar que el colesterol LDL penetre en sus revestimientos y contribuya a la acumulación de placas. A acumularse estos depósitos de grasa , el flujo sanguíneo encuentra mas resistencia y por consiguiente, la presión arterial aumenta y predispone a una afección cardiovascular. El que un familiar de los pacientes haya padecido de HTA no lo condena a padecer de la misma enfermedad , pero no se puede descartar la alta probabilidad de padecerla por las leyes ineludibles de la herencia.

Los hijos de personas que sufrieron enfermedad cardíaca tienen mayor riesgo de padecer infarto, 38 % de los pacientes , por lo menos un familiar cercano había padecido enfermedad coronaria.

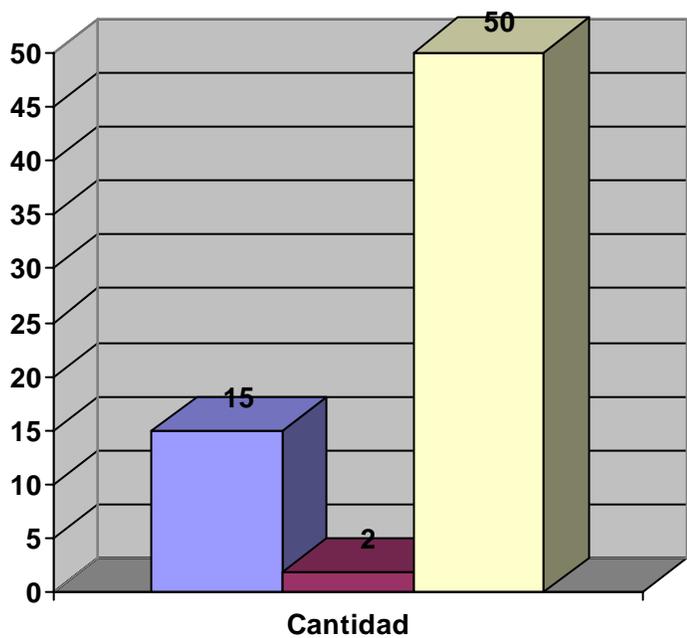
Aunque la Diabetes es una enfermedad endocrina , y aparentemente nada tiene que ver con el corazón, sin embargo se ha demostrado que esta afección puede acelerar la enfermedad coronaria e incrementar el riesgo de infarto . Por lo general la Diabetes es hereditaria , entonces debe tomarse en cuenta que el 16.4 % de los pacientes con infarto tenían antecedentes de Diabetes.

Otras patologías y tratamientos asociados a la terapia antihipertensiva en paciente con IAM, HTA, AP en el HEODRA (1998-2000)

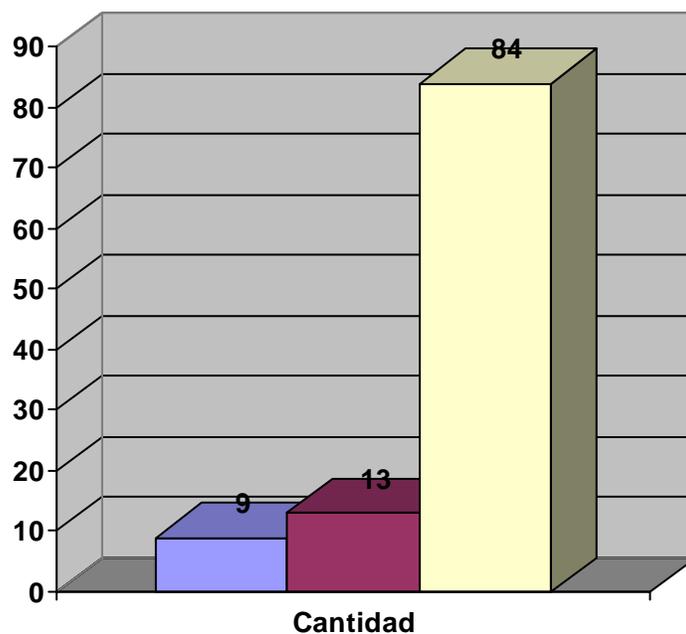
Tabla No. 3

Patología	Cantidad	%	Tratamientos	Cantidad	%
Diabetes	15	13	Antidiabéticos	9	7.8
Enfermedades renales	2	1.7	Antibióticos	13	11.2
Otros	50	43	Otros	84	72.4

Patologías y tratamientos asociados a la terapia antihipertensiva (HEODRA 1998-2000)



■ Diabetes ■ Enfermedades Renales ■ Otros



■ Antihipertensivos ■ Antibióticos ■ Otros

Fuente: Expedientes HEODRA

Comentario de la tabla N° 3.

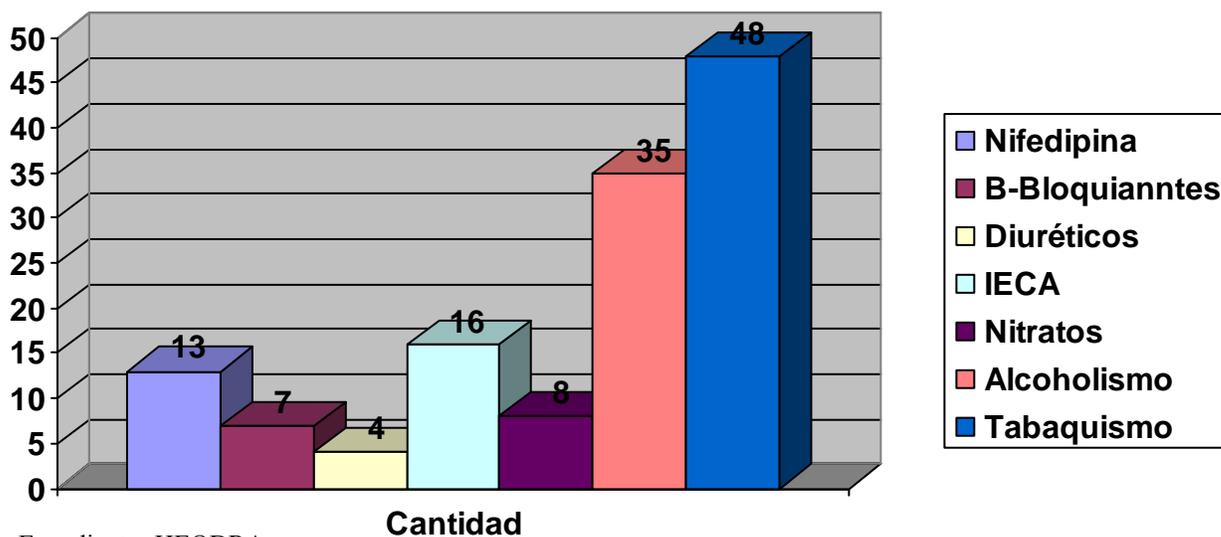
Ya se explicó la relación Diabetes / infarto en la tabla 2 ; el 13% de los pacientes tenía asociada a la enfermedad cardiovascular una Diabetes , ya sea como enfermedad de base y la afección cardiovascular como subsecuente o viceversa. Este porcentaje es alto cuando se compara con los antecedentes personales de enfermedad Renal con 1.7% ; sin embargo esta última es determinante , porque una enfermedad Renal , predispone a problemas en la presión arterial y esta a una afección cardiovascular.

Antecedentes Farmacológicos y No farmacológico de los pacientes con IAM, HTA, AP del HEODRA (1998-2000)

Tabla No. 4

	Cantidad	%
Nifedipina	13	11.2
B-Bloqueantes	7	6
Diuréticos	4	3.4
IECA	16	13.8
Nitratos	8	7
Alcoholismo	35	30
Tabaquismo	48	41.4

Antecedentes farmacológicos y no farmacológicos de los pacientes con IAM, HTA, AP en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Expedientes HEODRA

Comentario de la Tabla N° 4.

Esta tabla refleja no la terapia iniciada en el hospital , una vez que el paciente llega al hospital con la crisis hipertensiva , sino , los antecedentes Farmacológicos , es decir los medicamentos que ya han estado tomando por un tiempo x , anterior a la crisis hipertensiva , ello implica que los IECA , Enalapril y Captopril son los mas utilizados por los pacientes para estabilizar la presión arterial y como tratamiento de base , (13.8 %) , esta frecuencia de uso puede deberse a las ventajas de los IECA ; puede utilizarse en asociación con la terapia antidiabética y en estos pacientes hay antecedentes de Diabetes , también en uso de antecedentes de insuficiencia cardiaca y también hay en porcentaje alto de esta afección , además el bajo costo relativo y la alta incidencia de infarto de miocardio.

El segundo medicamento mas utilizado por los pacientes en el manejo de la hipertensión es la Nifedipina (11.2%), esta frecuencia de uso es curiosa porque hay otros fármacos mas seguros que la Nifedipina como los B- Bloqueantes y Diuréticos y que sin embargo son menos usados, es probable que esto se deba al alto costo o a otras reacciones adversas asociadas, pero con todo no justifican el uso frecuente de Nifedipina , al menos que sean pacientes seleccionados que no toleran las otras alternativas antihipertensivas.

Los antecedentes no Farmacológicos personales también son determinantes. El tabaco y el alcohol son dañinos para la salud, el tabaco por ejemplo influye en el desarrollo de la enfermedad coronaria. Fumar aumenta la presión arterial e introduce en la corriente sanguínea sustancias químicas toxicas , como la Nicotina y el Monóxido de Carbono. Estas sustancias a su vez dañan las arterias.

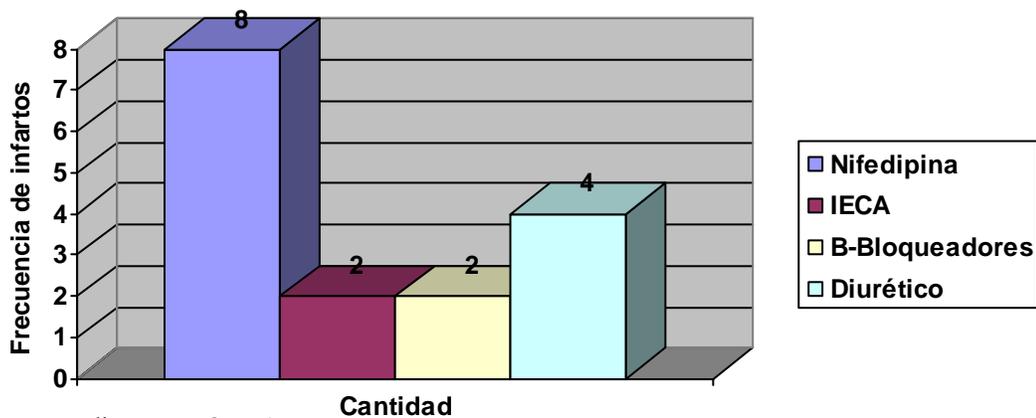
Relación entre pacientes con antecedentes de usar nifedipina y otros antihipertensivos y la frecuencia de infartos en el HEODRA (1998-2000)

Tabla No.5

	Fármaco	Cantidad	Patología	Cantidad	Relación
Hipertenso 39	Nifedipina	13	Infarto	8	1.6/1
	IECA	16	Infarto	2	8/1
	B-Bloqueadores	7	Infarto	2	3.5/1
	Diurético	4	Infarto	4	4/0

Nota: Esta tabla expresa la relación Nifedipina/Infarto y otros antihipertensivos/Infarto.

Número de casos de infarto en pacientes con antecedentes de tratarse la hipertensión con Nifedipina y otros antihipertensivos en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Expedientes HEODRA

Comentario de la Tabla N° 5.

De los 56 casos de HTA , 39 pacientes desarrollaron infarto de Miocardio posteriormente y en esta tabla se puede establecer una relación focalizada de Fármaco / Infarto .

De los 39 pacientes hipertensos, 13 tenían antecedentes de tratarse la HTA con Nifedipina , y de estos 13 pacientes con HTA , 8 desarrollaron infarto para una relación de Nifedipina / Infarto 1.6 /1 , la mas alta de la tabla comparativa , o sea que por casi 2 pacientes que se tratan con Nifedipina una desarrolla infarto.

De 39 casos de Hipertensión , 7 tenían antecedentes de tratarse con B-bloqueadores , y de estos , 2 desarrollaron infarto , para una relación de 3.5/1 , o sea que por cada 4 pacientes aproximadamente tratados con B-bloqueantes 1 padece infarto .

La relación menos significativa es la de los IECA , son los antihipertensivos mas utilizados y con menos incidencia de infarto (8/1), y por ultimo los Diuréticos no se asocian a infarto (4/0).

Como puede notarse , la Nifedipina lleva la vanguardia , sin embargo a esta relación debe añadirse los antecedentes no Farmacológicos (tabaquismo , alcoholismo); demográficos(sexo, edad, procedencia) hereditarios , todos estos factores aunado al tratamiento con Nifedipina aumentan el riesgo de infarto e influye de seguro en los resultados de esta tabla .

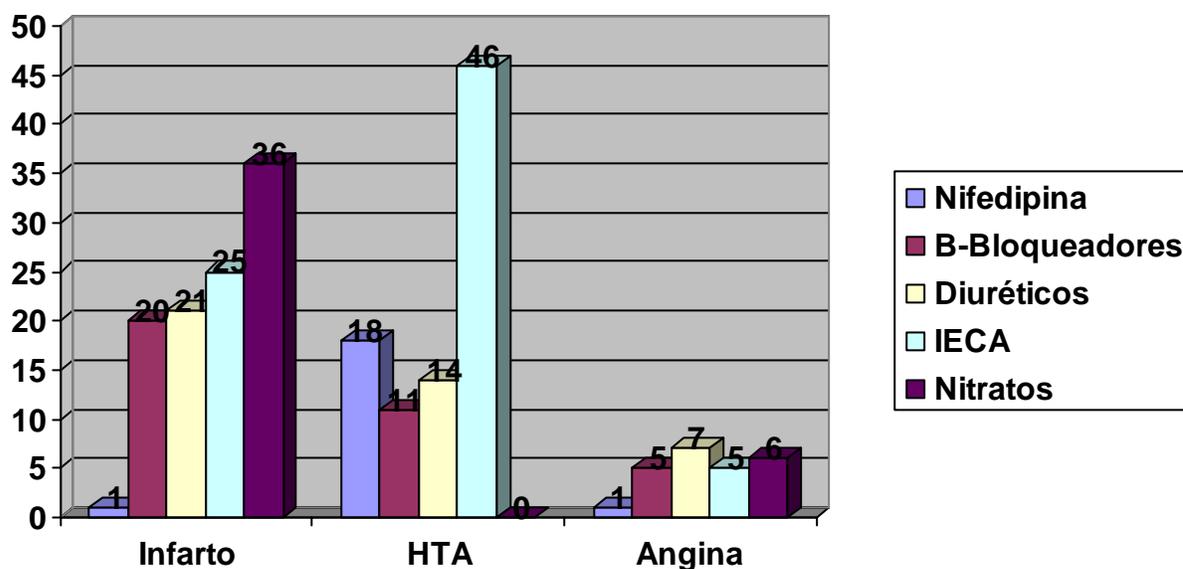
Frecuencia de uso de Nifedipina y otros antihipertensivos en el manejo de la HTA, IAM y AP en el HEODRA (1998-2000)

Tabla No. 6

	Infarto	HTA	Angina	Total
Nifedipina	1	18	1	20
B-Bloqueadores	20	11	5	36
Diuréticos	21	14	7	42
IECA	25	46	5	76
Nitratos	36	0	6	42

Nota: Esta tabla refleja la frecuencia de uso de Nifedipina y otros antihipertensivos

Frecuencia de uso de Nifedipina y otros antihipertensivos en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Expedientes HEODRA

Comentario de la Tabla N° 6.

Esta tabla no refleja los antecedentes de uso de estos Fármacos , sino el tratamiento prescrito , o sea que una vez que el paciente es atendido en el hospital ya sea por crisis hipertensiva, infarto o angina , se le administraron estos fármacos .

20 pacientes fueron tratados con Nifedipina , si aplicamos la relación de la tabla anterior para Nifedipina/ Infarto (1.6/1), para hacer un pronostico , entonces aproximadamente 12 de estos 20 pacientes pueden desarrollar infarto después de usar este bloqueador de los canales del calcio .

Se puede apreciar que la escala de tratamiento sugerido por la bibliografía y el formulario terapéutico nacional , se cumple en la frecuencia de prescripción de tratamiento hipertensivo en el Heodra , sigue el siguiente orden : IECA , Diurético , B- Bloqueadores Adrenergicos y por ultimo Bloqueador de los canales del calcio (Nifedipina).

Relación entre pacientes con Angina de Pecho, que tienen antecedentes de usar Nifedipina y que produjeron infarto en el HEODRA (1998-2000)

Tabla No. 7

Anginoso	Nifedipina	Infarto
14	0	3

Nota: Esta tabla expresa la relación Nifedipina/Infarto en pacientes anginosos.

Comentario de la Tabla N° 7.

De 14 pacientes con Angina pectoris , 3desarrollaron infarto pero ninguno se trato con nifedipina y tampoco tenían antecedentes de usar este fármaco , por lo tanto estos casos de infarto no pueden atribuirse a Nifedipina sino a otros factores asociados (tabaquismo , alcoholismo , sobrepeso , factores demográficos etc.)

CONCLUSIONES

1. Las Características Demográficas influyen en la frecuencia de enfermedades Cardiovascular. El sexo masculino tiene mayor riesgo de padecer infarto y angina , mientras que el sexo femenino tiene mayor posibilidad de desarrollar HTA .Después de los 41 años hasta los 80 años hay mayor riesgo de infarto . Vivir en zonas urbanas influye en la mayor incidencia de infarto .
2. Los Antecedentes personales y Familiares como el exceso de peso , tabaquismo , alcoholismo y el que un familiar cercano haya padecido HTA , enfermedad Cardíaca , Diabetes y enfermedad Renal pueden influir directamente en la incidencia de infarto .
3. El uso de Nifedipina en el manejo de la crisis hipertensiva se asocia directamente a padecer infarto agudo de miocardio en una relación de aproximadamente 2/1 , la mas alta en comparación con otros antihipertensivos usuales .
4. No hay relación directa entre el numero de casos de infarto y el uso de Nifedipina en pacientes con angina de pecho puesto que ninguno fue tratado con este fármaco .
5. La terapia antihipertensiva administrada en el HEODRA esta de acuerdo a la sugerida por la Bibliografía en cuanto a seguridad y costo / beneficio. Además se toma en cuenta el diagnostico y las características individuales de cada paciente .

RECOMENDACIONES

1. Los Médicos del HEODRA deben disminuir en el mayor grado posible y según las circunstancias lo permitan la prescripción y administración de Nifedipina en el tratamiento de la crisis hipertensiva . Además de que los Farmacéuticos de esta institución deben vigilar de cerca la administración de Nifedipina .
2. Aunque la Nifedipina no esta en lista básica , el MINSA no debe incluir este fármaco , porque incrementaría su uso y como consecuencia la frecuencia de infarto .
3. El buen uso del perfil farmacoterapeutico puede ser útil para detectar cualquier reacción adversa medicamentosa y deben reportarse a las instancia correspondiente (CURIM)

FICHA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

Expediente No _____

DATOS PERSONALES

1. Edad (años) _____

2. Sexo: M ___ F ___

3. Peso (Kg) _____

4. Procedencia: Urbano _____ Rural _____

INFORMACIÓN CLINICA

5. Antecedentes hereditarios _____

6. Antecedentes farmacológicos _____

7. Patología principal:

HTA ___ IAM ___ Angina ___

8. Tratamiento Principal:

Nifedipina ___ B- bloqueadores ___

Diuréticos ___ IECA ___ Nitratos ___

9. Otras patologías: _____

10. Otros tratamientos: _____

11. Infarto : SI ___ NO ___

12. Muerte: SI ___ NO ___

BIBLIOGRAFÍA

Guyton , Arthur. may, John. Tratado d Fisiología Medica. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. Edic. 10ma. México DF. 2001. Pag. 277, 278, 281.

Hardman Joel, Limbird Lee, Goodman Gilman Alfred. Las bases farmacológicas de la terapéuticas. Tomo I. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. Edic. 9na . México DF. 1996. Pag. 63, 857.

Piura L. Julio. Introducción a la Metodologia de la Investigación científica. Edit. El amanecer.CIES. UNAN- Managua. 1994. Pag. 53-66

R, D. Sinelnikov. Atlas de anatomía humana. Tomo II. Edit. MIR. Moscu.Edic. 4ta. 1986. URSS. Pág. 248

Formulario Terapéutico Nacional. Grafica Editores. MINSAs. CIMED. 5TA Edic.2001. Managua. Pág. 62- 83.

Revista Despertad. Watch Tower. México D. F. 8 DE Diciembre. 1996 Pag. 3- 10

Información de Medicamento. Tomo I. Elnsa. Ediciones Informatizadas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, España.1989. Pag. 476- 483.

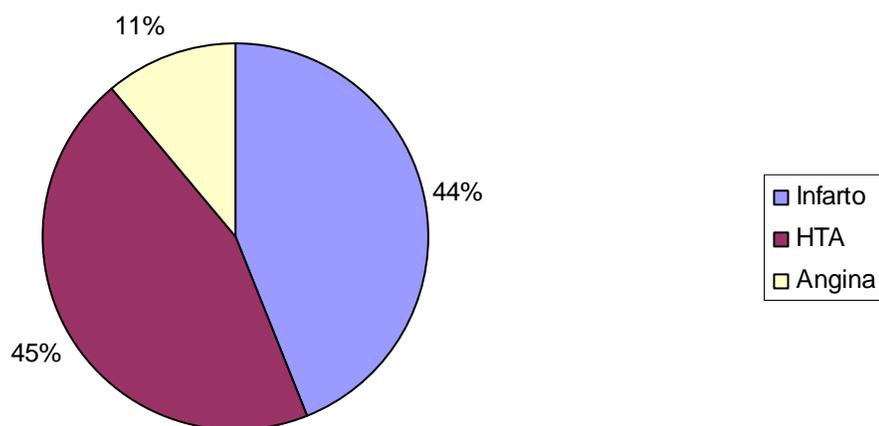
ANEXOS

ANEXO 1

Distribución de casos por Patología en el HEODRA (1998-2000)		
Infarto	HTA	Angina
55	56	14

Nota: Esta tabla refleja la distribución de los casos por patología estudiada (Infarto, HTA, Angina).

Distribución de casos por patología



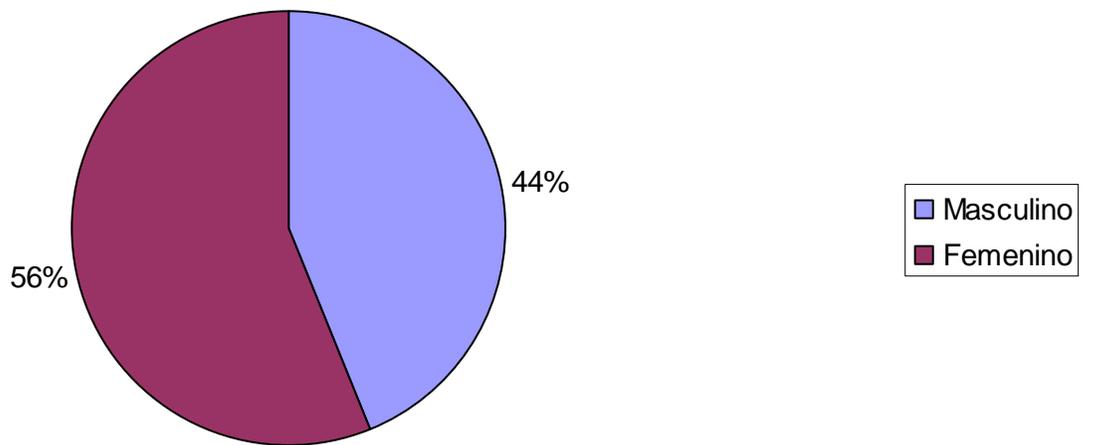
Fuente: Expedientes HEODRA

ANEXO 2

Distribución de casos totales por sexo	
Masculino	Femenino
51	65

Nota: Esta tabla refleja la distribución de los casos estudiados por sexo

Distribución de casos por sexo



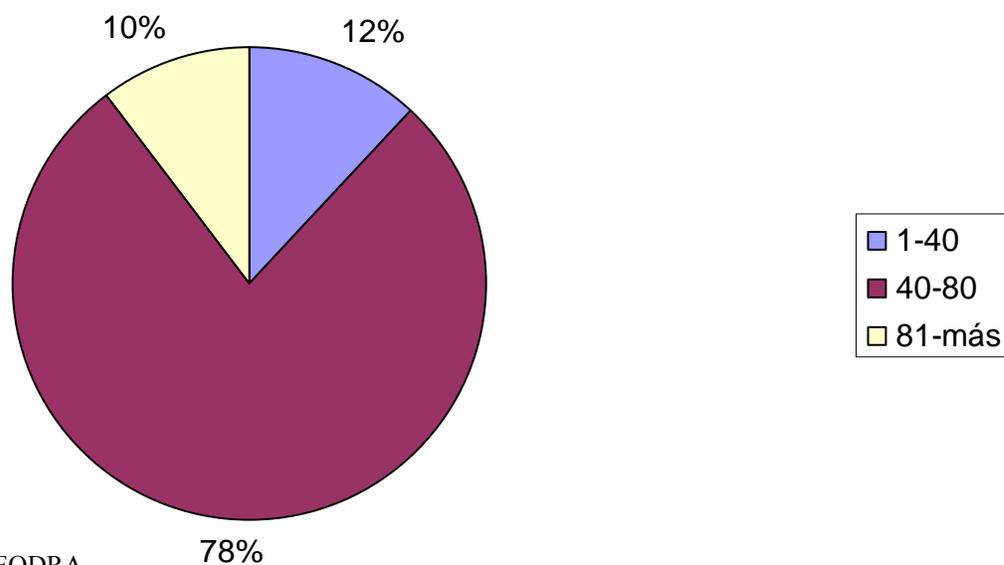
Fuente: Expedientes HEODRA

ANEXO 3

Frecuencia de casos por grupos etáreos en el HEODRA (1998-2000)	
Grupo (a)	
1-40	14
40-80	90
81-más	12

Nota: Esta tabla contiene la distribución de grupos etáreos y la frecuencia para cada grupo.

Frecuencia de casos por grupos etáreos



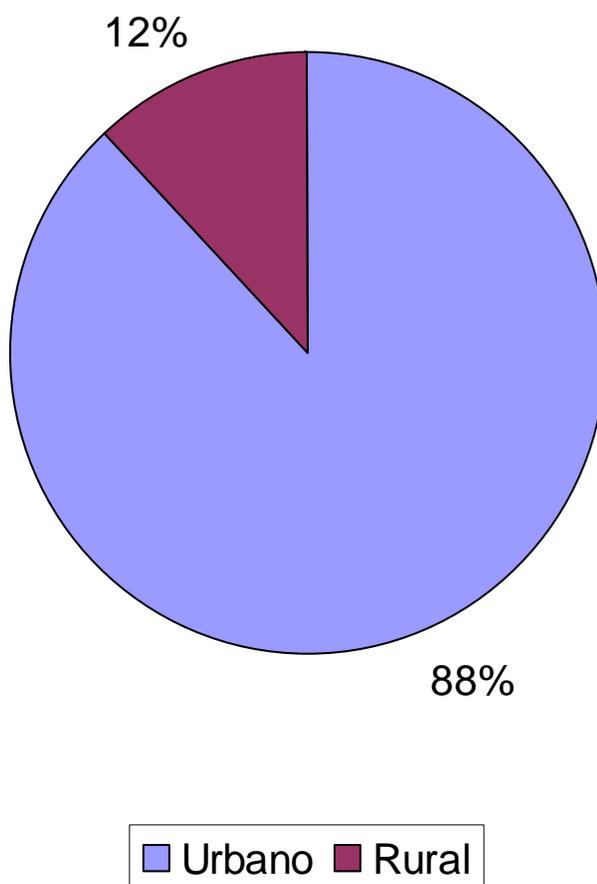
Fuente: Expedientes HEODRA

ANEXO 4

Procedencia de paciente con IAM, HTA, AP en el HEODRA (1998-2000)	
Urbano	Rural
102	14

Nota: Esta tabla expresa la distribución de los casos por procedencia.

Procedencia de pacientes con IAM, HTA, AP en el HEODRA (1998-2000)

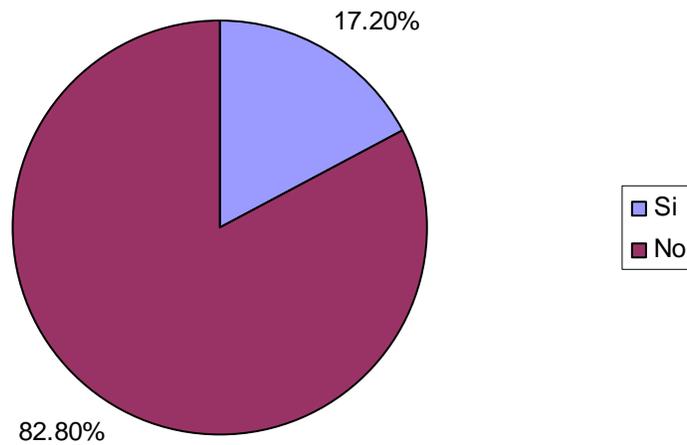


Fuente: Expedientes HEODRA

ANEXO 5

Mortalidad por infarto en el HEODRA (1998-2000)	
Fallecidos	
Sí	No
17.2%	82.8%

Mortalidad por infarto en el HEODRA (1998-2000)



Fuente: Expedientes HEODRA