

Eficacia del atenolol en la hipertensión arterial moderada. Valoración mediante prueba de esfuerzo

J. A. Arrieta* / E. Alegría* / R. Huguet* / M. P. Larraz* / J. Calabuig* / D. Martínez Caro*

RESUMEN

El objeto del estudio fue valorar el efecto del atenolol sobre la presión arterial en esfuerzo en sujetos con hipertensión arterial. Se estudiaron 28 pacientes con presión arterial diastólica superior a 95 mmHg mediante prueba de esfuerzo máxima comprobada o limitada por aumento patológico de la presión, que se repitió con idéntico protocolo tras cuatro semanas de tratamiento con 100 mg diarios de atenolol.

La presión arterial sistólica disminuyó tras el tratamiento en un 14 % en reposo, en un 9,5 % en esfuerzo submáximo y en un 11 % en esfuerzo máximo, mientras la diastólica disminuyó en 15 %, 11 % y 12 % respectivamente ($p < 0,001$). Esta disminución fue paralela a la de la frecuencia cardiaca. Tras el tratamiento se normalizó la presión diastólica en el 64 % de los pacientes en reposo y en el 56 % en máximo esfuerzo.

La tolerancia al ejercicio fue ligeramente mayor tras el tratamiento que antes de él, pasando la duración media del mismo de 12,6 a 13,03 minutos.

Las arritmias inducidas por el ejercicio en los pacientes con hipertensión arterial fueron frecuentes (46 %) y severas, existiendo dos casos de taquicardia ventricular. Con el atenolol su frecuencia se redujo drásticamente (7 %), así como su gravedad.

Se concluye que el atenolol produce un marcado efecto antihipertensivo, tanto en reposo como en máximo esfuerzo, sin disminuir la tolerancia al ejercicio. Además, disminuye de modo muy notable la incidencia y severidad de las arritmias inducidas por el ejercicio en los pacientes con hipertensión arterial.

Introducción

A la hora de valorar la eficacia de un tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA), deben tenerse en cuenta dos aspectos. El primero es el del grado de disminución real de la presión arterial (PA) a lo largo del día. Es bien sabido que la mayoría de los antihipertensivos eficaces son capaces de disminuir la presión arterial en reposo hasta límites más o menos "normales", pero no es menos cierto que los pacientes con HTA no están en reposo permanentemente. De ahí que la eficacia de dichos medicamentos deba valorarse de modo dinámico, ya sea mediante registro continuo¹ o mediante prueba de esfuerzo, que es una técnica de gran utilidad, pero poco usada, a este respecto²⁻⁴.

El segundo aspecto a considerar es el del valor preventivo del tratamiento. Debe recordarse que el tratamiento antihipertensivo constituye, en la mayoría de los casos hoy en día, más una medida preventiva que una verdadera necesidad clínica, dado que la HTA es uno de los factores de riesgo principales de la cardiopatía isquémica. A este propósito, también la prueba de esfuerzo tiene un indudable valor diagnóstico.

Los betabloqueantes son un grupo de medicamentos antihipertensivos eficaces sobre dichos aspectos. En efecto, son los únicos con los que se ha demostrado una reducción significativa de la morbilidad coronaria^{5, 6} y de las complicaciones vasculares^{7, 8} al reducir la PA, a la vez que se ha demostrado su eficacia antihipertensiva en el esfuerzo⁹. Uno de los medicamentos más interesantes de este grupo en la terapéutica antihipertensiva es el atenolol. Se trata de un betabloqueante cardioselectivo, hidrosoluble y desprovisto de acción agonista parcial y de efecto estabilizante de membrana^{10, 11}. Además, las dosis necesarias para lograr el efecto antihipertensivo

oscilan en un rango pequeño y su vida media es prolongada, lo que permite su administración en dosis única diaria.

Por todo ello, nos ha parecido interesante estudiar la eficacia antihipertensiva del atenolol mediante el análisis de la respuesta de la PA al esfuerzo. Además, hemos estudiado la influencia de este fármaco sobre algunas otras alteraciones de la prueba de esfuerzo, sobre todo las arritmias, en los pacientes con HTA.

Material y métodos

Pacientes estudiados

Se han incluido 28 pacientes (22 varones y 6 mujeres), con edades entre 32 y 65 años (media $51,2 \pm 9,1$). Todos fueron diagnosticados de HTA esencial, luego de los estudios correspondientes, y ninguno presentaba signos ni síntomas atribuibles a la HTA, habiendo sido descubierta ésta en controles de salud rutinarios.

Los pacientes fueron seleccionados en base a que su presión arterial diastólica, determinada siguiendo escrupulosamente las directrices del Comité de Expertos de la "American Heart Association"¹², fuera igual o superior a 95 mmHg en tres ocasiones diferentes tras dos semanas sin tratamiento.

Metódica de la prueba de esfuerzo

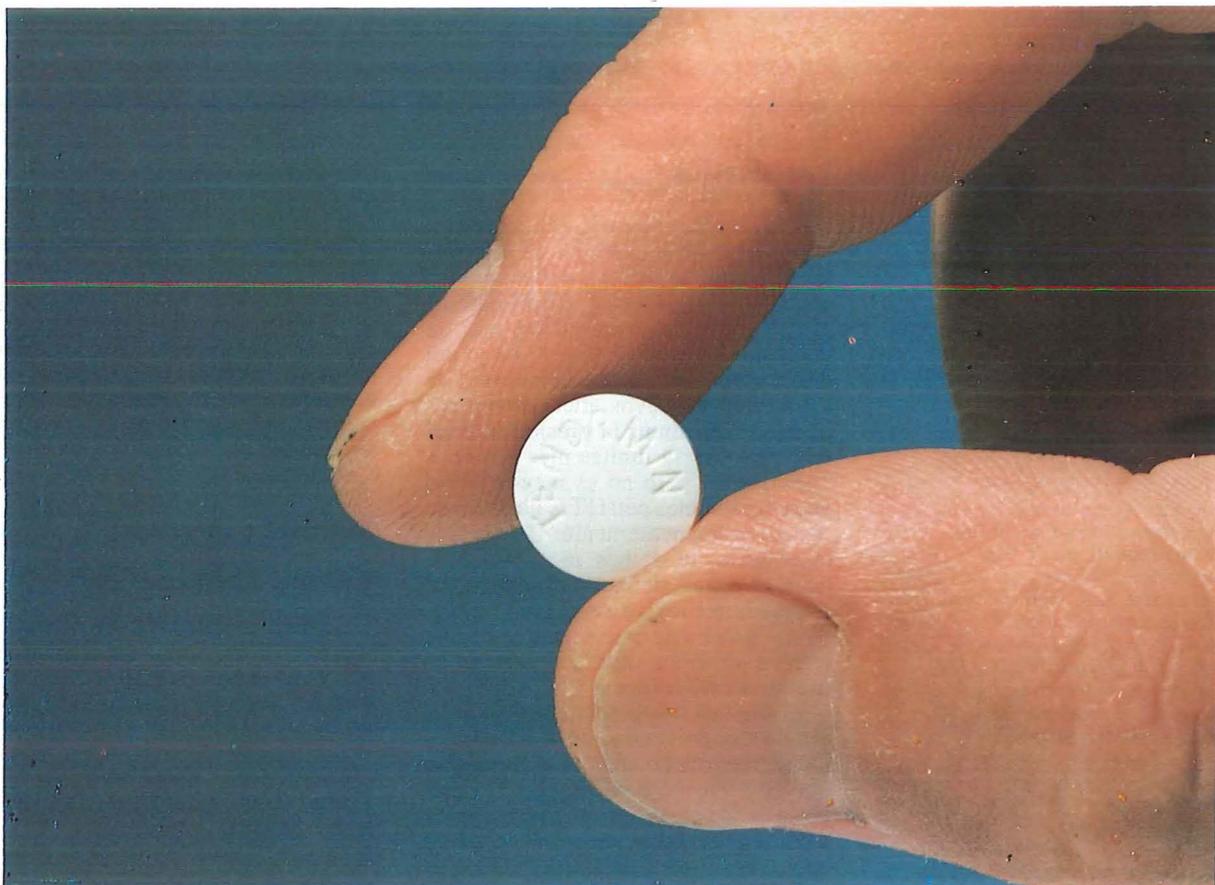
Antes de comenzar el tratamiento se practicó prueba de esfuerzo sobre cicloergómetro eléctrico (Siemens-Elma) en posición ortostática. Todos los pacientes siguieron el mismo protocolo, descrito previamente¹³. La carga se aumentó de 30 en 30 W cada 3 minutos, sin periodos de descanso. La prueba solamente se detuvo si la PA superaba los 250 mmHg de sistólica o los 140 mmHg de diastólica o a petición del paciente. En este último caso sola-

* Dpto. de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

En angina de pecho

TENORMIN

Atenolol



Controlar los síntomas

Proteger el corazón

COMPOSICION (Por comprimido): Atenolol, 100 mg. **INDICACIONES:** Tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo la de origen renal, y de la angina de pecho. **POSOLOGIA:** La mayoría de los pacientes responden a 100 mg diarios, administrados en una sola toma. **CONTRAINDICACIONES:** Bloqueo cardíaco de 2.º ó 3.º grado. **PRECAUCIONES:** No debe emplearse en enfermos con insuficiencia cardíaca no tratada, pero puede utilizarse cuando ésta haya sido controlada. La disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 45 latidos/minuto es indicación para disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Puede emplearse con precaución en pacientes con broncopatías obstructivas crónicas. Sin embargo, en pacientes asmáticos puede producirse aumento de la resistencia de las vías aéreas que se elimina con broncodilatadores (salbutamol, etc.). La dosificación debe ajustarse cuidadosamente en casos de insuficiencia renal severa. Cuando el enfermo haya de ser sometido a anestesia general, debe informarse al anestesiólogo del tratamiento previo con TENORMIN. No debe utilizarse en gestantes a menos que sea ineludible.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Frialdad de extremidades, fatiga muscular y, en casos aislados, bradicardia. Raramente trastornos del sueño. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** La sobredosificación, denunciada por una bradicardia exagerada, será combatida con atropina, 1-2 mg intravenosamente, seguida si es necesario de un estimulante de los receptores beta como la isoprenalina (25 microgramos inicialmente) u orciprenalina (0,5 mg) intravenosamente. Cuando se estime necesario aumentar la dosis del agonista beta (isoprenalina u orciprenalina), se cuidará de que no descienda demasiado la presión sanguínea. La suspensión del tratamiento betabloqueador ha de realizarse gradualmente. **PRESENTACION Y P.V.P.:** Comprimidos: Envases de 30 y 60, conteniendo 100 mg de Atenolol por comprimido. P.V.P. 1.982 y 3.797 Pts. Aportación del enfermo en la A. S. S. S.: 50 Pts.



ICI-FARMA, S.A.
Apartado 17.
Porriño (Pontevedra)

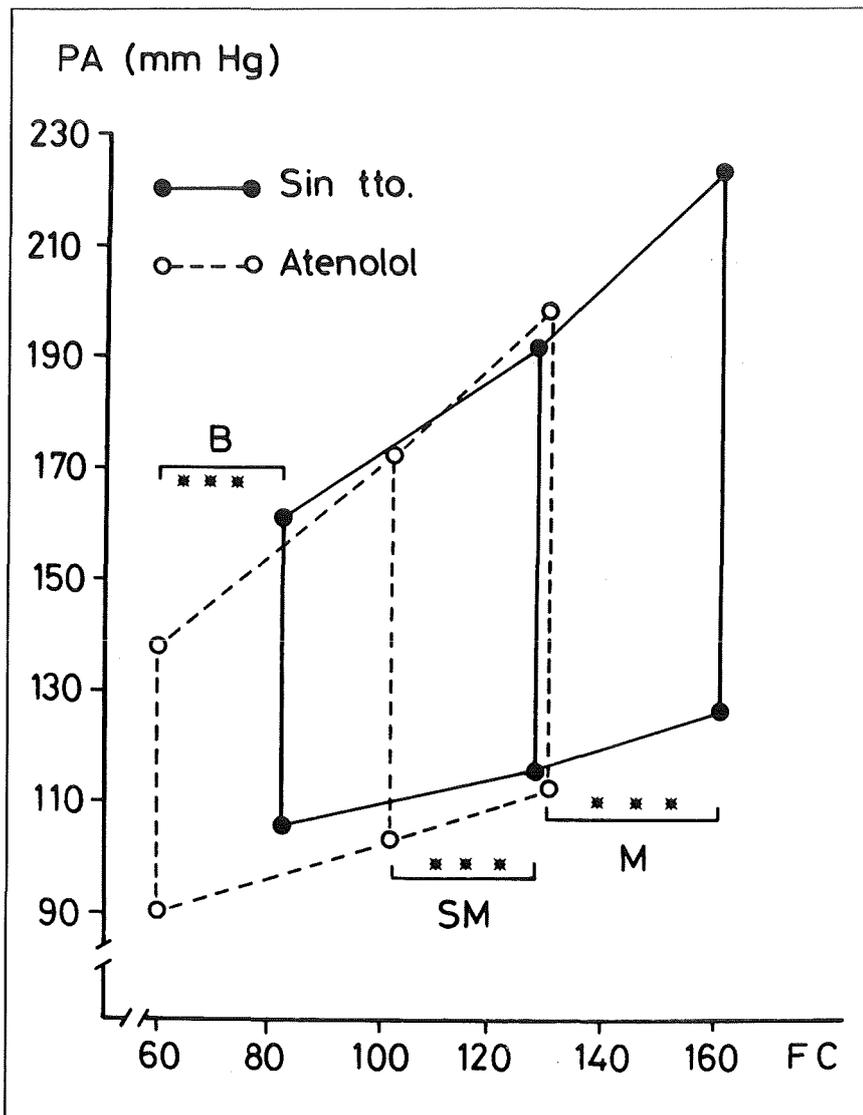


Fig. 1.—Representación de los valores de presión arterial (PA) sistólica y diastólica en relación con la frecuencia cardíaca (FC) alcanzada a lo largo del ejercicio. Los puntos y las rayas continuas representan los valores obtenidos en la prueba de esfuerzo antes del tratamiento y los círculos y rayas discontinuas los obtenidos tras cuatro semanas de tratamiento con atenolol. B: Reposo; SM: Ejercicio submáximo, que corresponde al nivel de esfuerzo en el que la FC es el 80% de la máxima alcanzada; M: Máximo esfuerzo; ***: $p < 0,001$.

Tabla I. FRECUENCIA CARDIACA Y PRESION ARTERIAL ($\bar{X} \pm SD$) EN REPOSO Y ESFUERZO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Reposo			80%			Máximo esfuerzo		
	B	A	t	B	A	t	B	A	t
FC	81,8 ± 11,9	59,7 ± 12,6	8,47	128,2 ± 13,5	101,8 ± 17,5	9,67	161,2 ± 15,6	127,3 ± 21,9	9,73
PAS	160,1 ± 17,2	138,2 ± 21	6,88	190,1 ± 17,9	172,1 ± 17,1	4,36	223,1 ± 20,4	198,9 ± 18,4	5,51
PAD	106,7 ± 9,9	90,7 ± 6,8	9,14	116,2 ± 8,5	103,5 ± 8,7	7,53	127,3 ± 17,6	112,5 ± 11,1	4,48

FC: Frecuencia cardíaca (lat/min); PAS: Presión arterial sistólica (mmHg); PAD: Presión arterial diastólica (mmHg); B: Antes del tratamiento; A: Tras 4 semanas de tratamiento con atenolol; 80%: Nivel de esfuerzo en el que la FC corresponde al 80% de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada; t: Valor de t obtenido aplicando el test de Student para pares de muestras (límite para $p < 0,001 = 3,06$).

mente se han incluido los pacientes que alcanzaran o superaran su frecuencia cardíaca máxima teórica¹⁴.

El ECG se monitorizó durante toda la prueba (derivaciones aVF, V1 y V6), obteniéndose un registro de 5 segundos cada minuto del periodo de esfuerzo y los 10 primeros tras la cesación del mismo. Además, se obtuvo un registro de 12 derivaciones en reposo, en esfuerzo máximo y al final del periodo de recuperación. La presión arterial se determinó por esfigmomanometría, siguiendo la técnica antes citada¹², en estado basal, antes de cada aumento de la carga, en máximo esfuerzo y cada minuto durante la fase de recuperación. Cuando, como suele suceder durante el esfuerzo, la presión diastólica se oía hasta 0 mmHg, se utilizó la cuarta fase de Korotkoff, en lugar de la quinta, como es habitual, para determinar la presión diastólica.

Diseño del ensayo

Después de realizada la prueba de esfuerzo inicial, se instauró tratamiento con 100 mg diarios de atenolol, tomados en dosis única. Los enfermos fueron estudiados semanalmente, comprobándose la cumplimentación exacta de la prescripción, anotándose los posibles efectos adversos y controlándose la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

La prueba de esfuerzo se repitió a las 4 semanas del tratamiento, siempre 25 horas o más después de la última dosis del atenolol, con idéntico protocolo que la anterior.

Los análisis estadísticos se han realizado utilizando el test-t para pares de muestras.

Resultados

En la tabla I se muestran los valores medios de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y presión arterial dias-

Tabla II. DIFERENCIAS OBSERVADAS ENTRE LOS VALORES DE PARTIDA DE FRECUENCIA CARDIACA Y PRESION ARTERIAL Y LOS MEDIDOS TRAS EL TRATAMIENTO

	FC				PAS				PAD			
	$\bar{\Delta}$	SD	SE	%	$\bar{\Delta}$	SD	SE	%	$\bar{\Delta}$	SD	SE	%
Reposo	22,2	13,8	2,3	- 27 %	22,1	16,9	2,9	- 13,6 %	16,4	9,5	1,8	- 14,9 %
80 %	26,5	14,5	2,6	- 20,5 %	18,1	21,8	3,6	- 9,5 %	13,1	9,2	1,6	- 10,9 %
Máximo esfuerzo	33,9	18,4	3,4	- 21,1 %	24,1	23,1	3,7	- 10,8 %	18,1	21,3	2,5	- 11,6 %

$\bar{\Delta}$: Media de las diferencias entre los valores antes y después del tratamiento; SD: Desviación estándar; SE: Error estándar de la media; %: Porcentaje de variación (respecto del valor de partida). Resto de abreviaturas como las de la tabla I.

tólica, antes y después del tratamiento, estudiados en reposo, en ejercicio submáximo (nivel de esfuerzo que equivale al 80 % de la FC máxima alcanzada) y en máximo esfuerzo. La comparación estadística entre los valores antes y después del tratamiento alcanza en todos los casos la máxima significación, pues los valores de t son superiores a 3,06, que es el límite de significación de la distribución de Student para una $p < 0,001$ y 27 grados de libertad.

En la figura 1 se representan estos valores utilizando la metódica de Hilaire y cols.³, que representan gráficamente la PA en relación con la frecuencia cardíaca alcanzada en cada estadio de ejercicio. Obsérvese que, tras el atenolol, los niveles máximos de PA y FC son muy similares a los submáximos antes del tratamiento.

En la tabla II aparecen los valores medios de las diferencias observadas

entre las cifras de FC y PA determinadas antes y después del período de 4 semanas de tratamiento, en los tres niveles de actividad. Además, se expresa el decremento que estas diferencias suponen respecto de los valores obtenidos antes del tratamiento.

Si consideramos como límites máximos "normales" de la PA en reposo los de 150 y 95 mmHg, encontramos que la presión sistólica se "normalizó" en el 42,8 % de los pacientes y la diastólica en el 64,2 % tras el tratamiento. Los valores "normales" en máximo esfuerzo son más difíciles de definir, pero si consideramos los obtenidos por nosotros en un trabajo previo sobre sujetos normales los de 200/110 mmHg para este grupo de edad¹³, encontramos que el 56 % de los pacientes presenta una respuesta "normal" de la PA ante el esfuerzo tras el tratamiento.

La respuesta de la frecuencia cardíaca fue paralela a la de la PA. La disminución tras el tratamiento en valores absolutos fue de $22,2 \pm 2,3$ en reposo, de $26,5 \pm 2,6$ en ejercicio submáximo y de $33,9 \pm 3,4$ en máximo esfuerzo (ver Tabla II). Tras el tratamiento, doce pacientes presentaban en reposo bradicardia asintomática entre 50 y 60; otros 4 pacientes tuvieron en reposo una FC menor de 50, también asintomática.

La tolerancia al ejercicio, al no poder valorarse en relación con la FC máxima alcanzada, se ha estimado mediante la duración del esfuerzo en la prueba realizada después del tratamiento respecto de la previa al mismo. La duración media del esfuerzo pasó de $12,6 \pm 3,6$ minutos en la primera prueba a $13,03 \pm 3,8$ minutos. Catorce pacientes (50 %) realizaron un esfuerzo de duración superior tras el

Tabla III. ARRITMIAS DURANTE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO REALIZADAS ANTES Y DESPUES DEL PERIODO DE TRATAMIENTO

Paciente n.º	Antes del tratamiento				Tras atenolol			
	EA	EV	TSV	TV	EA	EV	TSV	TV
1	F	—	—	—	—	—	—	—
3	—	F, P	—	—	—	—	—	—
5	—	A	—	—	—	—	—	—
6	—	F	M	—	—	—	—	—
7	—	F	—	—	—	—	—	—
9	—	F, P	—	—	—	—	—	—
12	F	P	S	M	A	A	—	—
13	F	F	—	—	—	—	—	—
17	—	F	—	M	—	A	—	—
18	A	F, P	—	—	—	—	—	—
20	—	F	—	—	—	—	—	—
23	—	A	—	—	—	—	—	—
28	—	A	—	—	—	—	—	—

EA: Extrasístoles auriculares; EV: Extrasístoles ventriculares; TSV: Taquicardia supraventricular paroxística; TV: Taquicardia ventricular autolimitada; F: Frecuentes; P: Pareados; A: Aislados; M: Apareció en máximo esfuerzo; S: Apareció a niveles submáximos de ejercicio.

tratamiento, en otros 9 (32 %) la duración fue la misma y solamente en 5 pacientes (18 %) la duración del esfuerzo fue menor bajo tratamiento que antes de él. No hubo, antes ni después del tratamiento, signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica inducidos por el ejercicio.

Un aspecto interesante es el análisis de las arritmias durante la prueba de esfuerzo. Antes del tratamiento, 13 pacientes (46,4 %) presentaron arritmias auriculares y ventriculares, en ocasiones graves. Tras el tratamiento, solamente 2 pacientes (7,1 %) presentaron dichas arritmias, pero de mucha menor gravedad, pues solamente aparecieron extrasístoles ventriculares aislados, mientras en la prueba anterior habían tenido episodios de taquicardia ventricular en el máximo esfuerzo. Estos datos figuran en la tabla III.

Los efectos adversos atribuibles a la medicación han sido escasos, destacando solamente un episodio de bronquitis aguda obstructiva en un paciente fumador y una úlcera plantar isquémica en otro paciente, que tenía una sospecha clínica previa de insuficiencia arterial de miembros inferiores.

Discusión

La disminución de las cifras de presión arterial puede considerarse satisfactoria para un grupo de pacientes con HTA moderada (71,4 % de los pacientes tenían una PA diastólica en reposo superior a 105 mmHg). La respuesta hipotensora es paralela a la disminución de la frecuencia cardíaca, y se mantiene a lo largo del ejercicio, sobre todo a niveles submáximos. Así, al 80 % de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada, el porcentaje de pacientes con PA normal para esos niveles de ejercicio es del 75 % para la presión diastólica y del 100 % para la sistólica. Por el contrario, solamente presentan presiones "normales" en máximo esfuerzo el 30 y el 56 % de los pacientes para los valores de presión diastólica y sistólica respectivamente. Estos datos son similares a los publicados por algunos autores¹⁵⁻¹⁷ y superiores a los que obtienen otros^{18, 19}.

Esta evidente respuesta antihipertensiva obtenida durante el esfuerzo con el atenolol contrasta con los resultados obtenidos con los antihipertensivos de acción central^{20, 21}, los diuréticos^{21, 22} o los antagonistas del calcio²³, con los que suele ser evidente un efecto antihipertensivo en reposo que no se mantiene a lo largo del esfuerzo. Es posible que en este hecho radique buena parte del valor preventivo ("cardioprotector") de los betabloqueantes

de las complicaciones cardiovasculares de la HTA²⁴. Y, en todo caso, estos datos son una buena demostración de la utilidad de la prueba de esfuerzo en la valoración de la HTA³.

Otro tema muy controvertido en relación con el tratamiento betabloqueador es el de la pretendida reducción de la capacidad de esfuerzo, encontrada por algunos autores²⁵ y negada por otros²⁶. Nosotros no hemos encontrado limitación de la capacidad de esfuerzo con el atenolol, sino más bien un ligero aumento. Sin negar la posible influencia del llamado "factor de entrenamiento"²⁷, este dato creemos que está más en relación con el tipo de medicamento usado. Así, algunos autores encuentran ligeras disminuciones de la capacidad de esfuerzo con los betabloqueadores no cardioselectivos en relación con los que poseen actividad agonista parcial²⁸ o con los cardioselectivos²⁹.

Por último, es de resaltar la gran eficacia del atenolol en el control de las arritmias acaecidas durante la prueba de esfuerzo en los pacientes con HTA. Este hecho ha sido poco estudiado, y no hemos encontrado referencias con las que comparar nuestros resultados. Por ello, solamente podemos teorizar sobre el mecanismo de este efecto, que a nuestro juicio es doble. Por un lado, se debería a la acción antiarrítmica de los betabloqueantes sobre las arritmias por hiperestimulación adrenérgica, como son las del ejercicio, hecho ya bien conocido³⁰. Por otro lado, el efecto beneficioso de los betabloqueantes sobre el metabolismo miocárdico, y posiblemente sobre la dinámica ventricular izquierda³¹, disminuiría la producción de arritmias en estos pacientes. Creemos que este aspecto es de sumo interés, y podría constituir un argumento importante a favor del empleo de los betabloqueantes como tratamiento de la HTA.

Bibliografía

1. Millar Craig MW, Bishop CN y Raftery EB. *Circadian variation of blood pressure*. Lancet 1: 795-797, 1978.
2. Thulin T y Werner O. *Exercise test and 24-hour heart rate recording in men with high and low casual blood pressure levels*. Br Heart J 40: 534-540, 1978.
3. Hilaire J, Dany F, Raynal F, Suberville M-F, Dallochio M y Broustet J-P. *L'épreuve d'effort: Son intérêt dans le diagnostic de l'hypertension artérielle et dans l'évaluation des résultats thérapeutiques*. Med Int 14 (Spéc. Cardiol 2): 45-53, 1979.
4. Nudel DB, Gootman N, Brunson SC, Stenzler A, Shenker IR y Gauthier BG. *Exercise performance of hypertensive adolescents*. Pediatrics 65: 1.073-1.078, 1980.
5. Berglund G, Sannerstedt R, Andersson O y cols. *Coronary heart-disease after treatment of hypertension*. Lancet 1: 1-5, 1978.
6. Stewart IMG. *Beta-adrenoceptor blockade and the incidence of myocardial infarction during treatment of severe hypertension*. Br J Clin Pharmacol 13: 91-93, 1982.
7. Trafford JAP, Horn CR, O'Neal H, McGonigle R, Halford-Maw L y Evans R. *Five year follow-up of effects of treatment of mild and moderate hypertension*. Br Med J 282: 1.111-1.113, 1981.
8. Beevers DG, Johnston JH, Larkin H y Davies P. *Clinical evidence that beta-adrenoceptor blockers prevent more cardiovascular complications than other antihypertensive drugs*. Drugs 25 (supl. 2): 326-330, 1983.
9. Alegria E, Arrieta JA, Huguet R, Belló MC, Calabuig J y Martínez Caro D. *Estudio de la eficacia antihipertensiva del atenolol mediante prueba de esfuerzo máxima*. Rev Lat Cardiol 3 (supl. 1): 107-110, 1982.
10. Barrett AM. *The pharmacology of atenolol*. Postgrad med J 53 (supl. 3): 58-64, 1977.
11. Ibrahim MM y Mossallam R. *Clinical evaluation of atenolol in hypertensive patients*. Circulation 64: 368-374, 1981.
12. Kirkendall WM, Feinleib M, Freis ED y Mark AL. *Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers*. Circulation 62: 1.146 A-1.155 A, 1980.
13. Merino A, Alegria E, Arrieta JA, Huguet R y Martínez Caro D. *Respuesta de la presión arterial al esfuerzo en sujetos sanos y con hipertensión arterial*. Rev Lat Cardiol 5: 147-153, 1984.
14. Ellestad MH. *Stress test. Principles and practice*. F.A. Davis Co. Filadelfia 1980, 2.ª ed, pp. 124-132.
15. De Plaen JF, Amery A y Reybrouck T. *Comparative potency of atenolol and propranolol as beta-adrenergic blocking agents in man*. Eur J Clin Pharmacol 10: 297-303, 1976.
16. Clausen N, Damsgaard T y Mellemegaard K. *Antihypertensive effect of a non-selective (propranolol) and cardioselective (metoprolol) beta-adrenoceptor blocking agent at rest and during exercise*. Br J Clin Pharmacol 7: 379-383, 1979.
17. Waal-Manning HL. *Atenolol and three non-selective beta-blockers in hypertension*. Clin Pharmacol Ther 25: 8-18, 1979.
18. Douglas-Jones AP y Cruickshank JM. *Once-daily dosing with atenolol in patients with mild to moderate hypertension*. Br Med J 1: 990-991, 1976.
19. Paradiso JC y Cabrera NG. *Efecto hipotensor del atenolol en una dosis diaria*. Prensa méd argent 66: 760-765, 1979.
20. Andrejak M, Makdassi R, Hardin JM y cols. *Better control of blood pressure during exercise with beta-adrenoceptor blocking agents than with central antihypertensive drugs*. Drugs Exptl Clin Res 6: 631-638, 1980.
21. Lee WR, Fox LM y Slotkoff LM. *Effects of antihypertensive therapy on cardiovascular response to exercise*. Am J Cardiol 44: 325-328, 1979.
22. Franz I-W. *Differential antihypertensive effect of acebutolol and hydrochlorothiazide/amiloride hydrochloride combination on elevated exercise blood pressures in hypertensive patients*. Am J Cardiol 46: 301-305, 1980.
23. Yamakado T, Oonishi N, Kondo S, Noziri A, Nakano T y Takezawa H. *Effects of diltiazem on cardiovascular responses during exercise in systemic hypertension and*

- comparison with propranolol. *Am J Cardiol* 52: 1.023-1.027, 1983.
24. Weber MA, Brewer DD y Megaffin BB. *Nuevos aspectos del tratamiento de la hipertensión arterial con betabloqueadores beta en pacientes jóvenes*. *Cardiovasc Rev Esp* (ed esp) 5: 239-251, 1981.
 25. Pearson SB, Banks DC y Patrick JM. *The effect of beta-adrenoceptor blockade on factors affecting exercise tolerance in normal man*. *Br J Clin Pharmacol* 8: 143-148, 1979.
 26. Chobanian AV y Tiff CP. *Efectos de los bloqueadores betadrenérgicos sobre la respuesta cardiovascular al ejercicio y al estrés en los pacientes hipertensos*. *Cardiovasc Rev Rep* (ed esp) 3: 101-107, 1982.
 27. Astrand P-O y Rodahl K. *Textbook of work physiology*. McGraw-Hill Book Company, Nueva York 1977, pp. 331-366.
 28. Franciosa JA, Johnson SM y Tobian LJ. *Exercise performance in mildly hypertensive patients. Impairment by propranolol but not oxprenolol*. *Chest* 78: 291-299, 1980.
 29. Van Herwaarden CLA, Binkhorst RA, Fenis JFM y Van't Laar A. *Effects of propranolol and metoprolol on haemodynamic and respiratory indices and perceived exertion during exercise in hypertensive patients*. *Br Heart J* 41: 99-105, 1979.
 30. Singh BN y Jewitt DE. *Beta-adrenergic receptor blocking drugs in cardiac arrhythmias*. *Drugs* 7: 426-461, 1974.
 31. Brown EJ, Wynne J, Holman BL y Cohn PF. *Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on regional left ventricular wall motion determined by radionuclide regional ejection fraction imaging*. *Circulation* 62 (supl. III): 78, 1980.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF ATENOLOL IN MILD TO MODERATE HYPERTENSION BY STRESS TESTING

Summary

A study on the effect of atenolol on exercise blood pressure is presented. Twenty-eight patients with blood pressure over 95 mmHg have been studied by maximal or symptom-limited stress testing. The stress testing was repeated with the same protocol after four weeks of treatment with 100 mg of atenolol daily.

Systolic blood pressure after treatment fell by 14 % at rest, by 9,5 % at submaximal effort and by 11 % at maximal effort, while diastolic blood pressure by 15 %, 11 % and 12 % respectively ($p < 0,001$). This reduction was parallel to that on heart rate. After treatment, diastolic blood pressure fell to normal ranges in 64 % of patients at rest and in 56 % of them at maximal effort.

Exercise tolerance was slightly better after treatment than before it, mean duration of effort raising from 12,6 to 13,03 minutes.

Exercise-induced arrhythmias were frequent (46 %) and severe in hypertensive patients, two of them having ventricular tachycardia. This rate was dramatically reduced (up to 7 %) with atenolol, as well as its severity.

MONOCID
IM/IV Primer β-lactámico de larga duración

COMPOSICION: Viales con 500 mg y 1g de cefonicid en forma de sal sódica estéril. Presentaciones intramusculares: ampollas de lidocaína al 1% como disolvente. Presentaciones intravenosas: ampollas de solución de bicarbonato al 4%, como disolvente.

INDICACIONES: Antibiótico cefalosporínico bactericida de amplio espectro. Infecciones vías respiratorias, vías urinarias, piel, tejidos blandos, óseas y articulares producidas por gérmenes sensibles y septicemias asociadas a neumonías neumocócicas o infecciones urinarias por E. Coli. MONOCID es estable frente a un gran número de beta-lactamasas.

POSOLOGIA: Adultos: La dosis usual en la mayoría de las infecciones es de 1 g cada 24 horas IV. En insuficiencia renal, la dosis inicial es la misma, con una dosis de mantenimiento según el siguiente cuadro: Disfunción Renal: Leve. Aclaramiento creatinina: 79-50 ml/min. Infecciones moderadas: 500-750 mg/24 h. Infecciones graves: 1,0-1,5 g/24 h.—Disfunción renal: Moderada a grave. Aclaramiento creatinina: 49-10 ml/min. Infecciones moderadas: 500 mg/24 h. Infecciones graves: 750 mg-1 g/24 h.—Disfunción renal: Muy grave: 10-0 ml/min. Infecciones moderadas: 500 mg/3-5 días. Infecciones graves: 1,0 g/3-5 días. En las profilaxis quirúrgica, 1 g administrado una hora antes en aquellas intervenciones que la precisen. Dosis diarias adicionales de 1 g durante dos días más, pueden ser necesarias en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o artroplastias protésicas. En las operaciones de cesárea la administración de MONOCID se hará únicamente después de que el cordón umbilical haya sido ligado.

USO EN EMBARAZO, LACTANCIA Y NIÑOS: No ha sido aún establecida la inocuidad de MONOCID durante el embarazo. En caso de administrarse MONOCID a madres lactantes, suspender temporalmente la lactancia. No se ha establecido aún la eficacia y seguridad de MONOCID en niños.

CONTRAINDICACIONES: MONOCID® (cefonicid) está contraindicado en pacientes con probada hipersensibilidad a las cefalosporinas. **ADVERTENCIA:** La ampolla disolvente de la presentación intramuscular contiene lidocaína, en consecuencia, no debe emplearse por vía intravenosa o en pacientes alérgicos a la lidocaína. **PRECAUCIONES:** MONOCID® debe administrarse con precaución a pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos betalactámicos y a aquellos que hayan demostrado alguna forma de alergia, particularmente a los fármacos. Debe vigilarse la función renal en pacientes graves, recibiendo dosis terapéuticas altas del producto o cuando se administre simultáneamente con aminoglicósidos. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** MONOCID® es generalmente bien tolerado; se han descrito en escaso número, reacciones hemáticas tales como eosinofilia y trombocitosis reversibles, y más raramente, neutropenia. Hepáticas: elevaciones de transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina. Digestivas: diarrea. De hipersensibilidad, tales como: fiebre, erupciones, prurito y eritema. En tratamientos prolongados, sobreinfección por microorganismos no sensibles. **PRESENTACIONES:** MONOCID® INTRAVENOSO, envase de 1 g. PVP: 1.950 ptas.; envase de 500 mg. PVP: 985 ptas. Ambos con disolvente de solución de bicarbonato al 4%, ampolla conteniendo 2,5 ml. MONOCID® INTRAMUSCULAR, envase de 1 g. PVP: 1.950 ptas.; envase de 500 mg. PVP: 985 ptas. Ambos con disolvente de solución de lidocaína al 1%, conteniendo 2,5 ml. y 2 ml., respectivamente. **ENVASES CLINICOS,** 100 viales de 1 g. I.V. o I.M. 129.665 ptas.; 100 viales de 500 mg. I.V. o I.M. 65.489 ptas. Para más información, dirigirse a la Dirección Médica de SK&F, c/ Juan Bravo, 3-C, 6º. 28006 MADRID. Teléfonos: 447 22 62 y 447 38 58.

