

# CLI-CAR

La práctica clínica de la Medicina Cardiovascular

Avalado por



n.º 8 • julio 2007

Pág. 3  
Presentación

Pág. 4  
Evidencia científica  
y práctica clínica

Pág. 15  
Novedades  
bibliográficas

Pág. 18  
Nuevas guías de  
práctica clínica

Pág. 26  
Enfermedades  
cardiovasculares  
en la web

Pág. 28  
Investigación  
española

Pág. 29  
Fondo de imágenes

Pág. 38  
Caso clínico

## La práctica clínica de la Medicina Cardiovascular



Línea de Riesgo

# Cardiovascular

 **PRANDIN**<sup>®</sup>  
Repaglinida

**ixia**  
olmesartán  
medoxomilo

  
**Lobivon**<sup>®</sup>  
nebivolol

**ixiaplus**  
olmesartán medoxomilo +  
hidroclorotiazida



GRUPO  
**MENARINI**

[www.menarini.es](http://www.menarini.es)

## Autores y editores

**J.R. González Juanatey**

Servicio de Cardiología.  
*Hospital Clínico Universitario  
de Santiago de Compostela*

**E. Alegría Ezquerro**

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

**V. Bertomeu Martínez**

Servicio de Cardiología.  
*Hospital Universitario  
de San Juan.  
San Juan de Alicante*

## Edita

**Grupo Acción Médica**

Fernández de la Hoz, 61, entreplanta.  
28003 Madrid.  
Tfno.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07

Balcells, 21-25, bajos, oficina 1.  
08024 Barcelona.

Tfno.: 93 285 75 55 • Fax: 93 285 75 56

publicaciones@accionmedica.com  
www.accionmedica.com

## Depósito Legal:

ISSN: 1697-2236

SV: 26/04-R-CM

Los contenidos de esta publicación  
pueden verse en la red:  
<http://www.sechta.org>

# Presentación

No por tópico es menos cierto que la enfermedad cardiovascular es el principal reto sociosanitario de este siglo. Diez millones de españoles con hipertensión arterial –de los cuales solamente el 30%, en el mejor de los casos, está controlado–, un millón largo con síndrome cardiovascular dismetabólico, más de 100.000 ictus anuales o las 20.000 muertes de causa cardiovascular (ictus e infartos de miocardio sobre todo) anuales en nuestro país lo atestiguan.

Este reto debemos afrontarlo cotidianamente quienes nos dedicamos profesionalmente al diagnóstico y al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (que cuestan al país, en estimaciones muy optimistas, 2.000 millones de euros al año). Nuestra contribución a ayudar a estos profesionales a conocer más profundamente la enfermedad a la que se enfrentan, informarles de los nuevos métodos de tratamiento que continuamente van surgiendo y moverles a reflexión sobre cómo mejorar cada vez más su práctica se plasma en esta publicación. Aunque viene a sumarse a las ya numerosas en el campo, no pretende desplazar o sustituir, sino sumar datos y reflexión, que nunca sobran en un campo tan amplio y de tan rápida evolución.

La estructura de cada número es similar. Todos ellos tienen un tema general que servirá de hilo conductor de los contenidos de las diversas secciones. La sección principal es una puesta al día amplia, rigurosa y documentada, de un tema relevante dentro del campo de las enfermedades cardiovasculares. Hay también resúmenes críticos de la bibliografía reciente, incluyendo un trabajo de investigación español de relevancia, y la presentación sucinta de una página electrónica de interés. Muy de resaltar igualmente es la discusión de guías de práctica clínica de organismos nacionales o internacionales de reciente aparición. Finalmente, se propone un caso clínico abierto que resume algunos puntos prácticos de interés. Esperamos que estos contenidos despierten el interés de sus destinatarios, todos nuestros colegas involucrados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

# Evidencia científica y práctica clínica

La práctica clínica consiste, en esencia, en mejorar, preservar o restablecer los aspectos de la salud de cada paciente que puedan mejorarse, preservarse o restablecerse, ofreciéndoles los procedimientos que recomienda el estado actual de los conocimientos médicos. El objetivo de esta sección, el núcleo principal de la publicación, es presentar un resumen completo, fundamentado a la vez que útil, de un tema de interés para la práctica de la Medicina Cardiovascular; en suma, simplificar el proceso de búsqueda de información, dificultado en muchos casos por la imprecisión, la discrepancia o la sobreabundancia.

## Resultados de ensayos clínicos recientes en patología cardiovascular. Implicaciones para la práctica clínica (I)

Desde hace varias décadas los resultados de los ensayos clínicos son los principales determinantes de las recomendaciones de las guías de práctica clínica relacionadas con la enfermedad cardiovascular (ECV); de hecho, el nivel de evidencia y el grado de recomendación se basan en las conclusiones de dichos estudios. Por tanto, uno de los principales aspectos de la práctica clínica dirigida a reducir la morbilidad y prolongar la vida de los pacientes con las diferentes formas de presentación clínica de la ECV viene condicionado por los resultados de los diversos estudios clínicos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que para conseguir los mismos resultados en la práctica clínica habitual será necesario reproducir sus condiciones tanto en lo referente a las características de los pacientes como en la estrategia terapéutica global (dosis de los fármacos y medicación asociada).

En el futuro de la investigación terapéutica en Medicina Cardiovascular los ensayos clínicos continuarán jugando un importante papel. Además, la denominada “investigación en resultados en salud”, basada en las observaciones derivadas de registros de pacientes con cierta homogeneidad en sus características demográficas y clínicas, tendrá un peso cada vez mayor en las recomendaciones terapéuticas. Por otro lado, debemos tener en cuenta que este tipo de observaciones se basan en los resultados medios obtenidos en grupos de pacientes. En el grupo con beneficio clínico o pronóstico derivado de una determinada intervención suelen existir pacientes con amplia variación en la magnitud de dicho beneficio, habiendo pacientes sin beneficio alguno e incluso subgrupos con peor evolución clínica; por tanto, no sería aplicable a ellos el resultado de una determinada intervención. De ahí la necesidad de reconocer estos grupos de pacientes y, a ser posible, individualizar la terapéutica; la farmacogenética podría ser un procedimiento de gran aplicación al respecto. Revisaremos a continuación los principales resultados de ensayos clínicos recientes que pensamos tienen una implicación directa en nuestra práctica clínica.

## Hipertensión arterial y riesgo vascular

### Bloqueantes de los canales de calcio como base del tratamiento antihipertensivo

Ensayos clínicos de publicación reciente han revitalizado el papel de los bloqueantes de los canales de calcio (BCC)

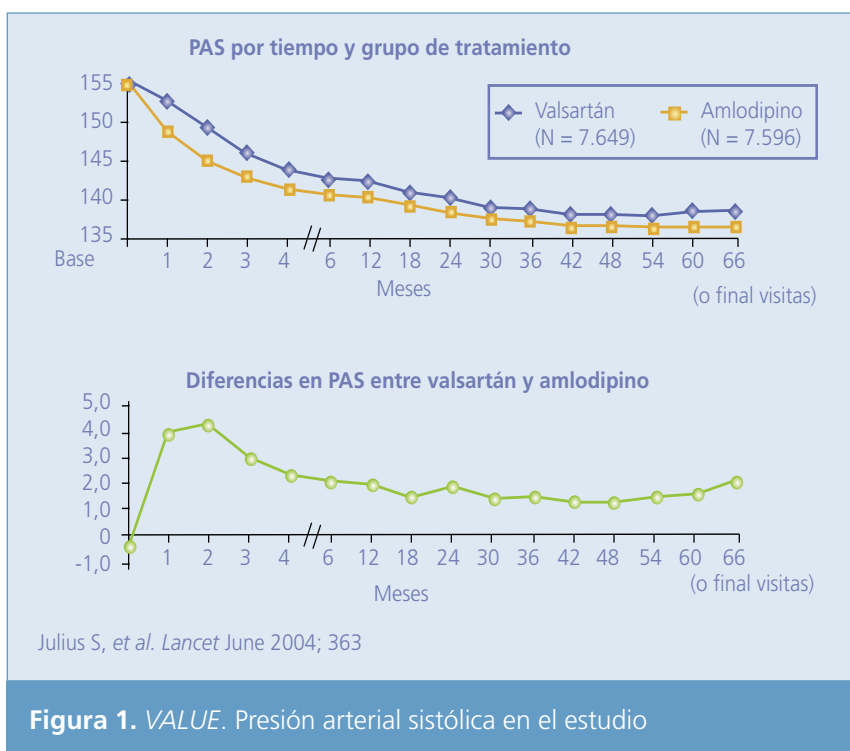


Figura 1. VALUE. Presión arterial sistólica en el estudio

en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Así, en el estudio VALUE, que incluyó hipertensos con alto riesgo de ECV, una estrategia terapéutica basada en *valsartán* no fue superior a otra con *amlodipino* como primera intervención. Al finalizar el período de seguimiento no se observaron diferencias significativas en mortalidad y morbilidad entre ambas ramas de tratamiento, salvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) en el grupo que recibió *valsartán*; sin embargo, en los tres primeros meses el grupo de pacientes tratado con *amlodipino* mostraba significativamente menos complicaciones (infarto de miocardio e ictus) que el grupo tratado con *valsartán* (Figura 1). Esta diferencia en el pronóstico se justificaba por la mayor reducción de las cifras de presión arterial (en particular la sistólica, que se redujo 4 mmHg) con *amlodipino* (Figura 2).

Estos resultados recalcan la importancia temporal del estricto control de

las cifras de presión arterial, al menos en hipertensos de alto riesgo: pequeños incrementos de las cifras se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En esta misma línea se inscriben los resultados del estudio ASCOT-BPLA, que también incluyó a hipertensos de alto riesgo (aunque menor que el de los del estudio VALUE). La estrategia terapéutica basada en un BCC (*amlodipino*) y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (*perindopril*) se acompañó de protección frente a la ECV significativamente mayor que la lograda con la combinación de *atenolol* y una *tiazida*. La pequeña diferencia en el control de presión en el grupo de pacientes tratado con el BCC no era suficiente para justificar dichas diferencias. Estos resultados, junto con los obtenidos en el estudio LIFE, han puesto en cuestión la eficacia de los betabloqueantes (BB) como primera línea de tratamiento de la HTA.

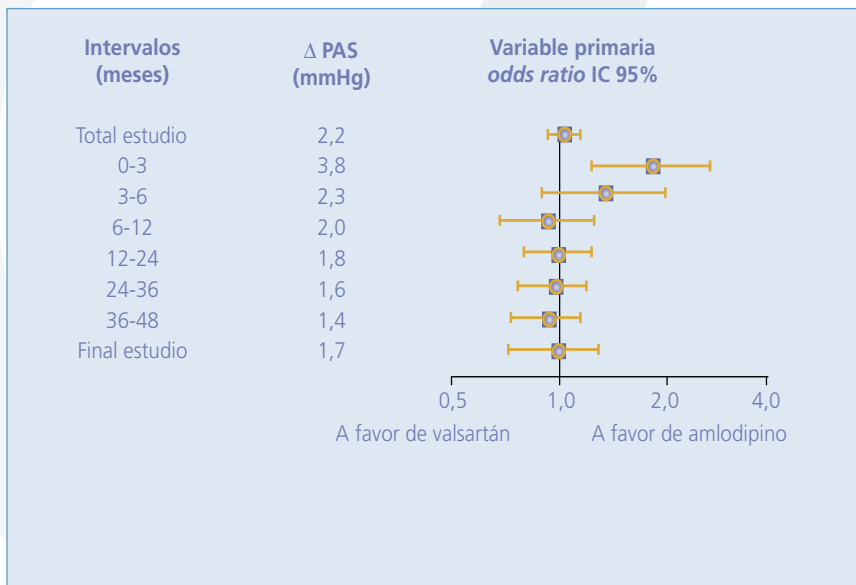


Figura 2. VALUE. Eventos y diferencias de PAS a lo largo del estudio: variable primaria

su eficacia en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, en fechas recientes se ha planteado la duda en relación con la posible menor eficacia en términos de protección cardiovascular respecto al resto de los grupos de antihipertensivos. De hecho, las nuevas guías NICE los relegan como tercera o cuarta opción en la estrategia de terapia combinada (Figura 3). Las razones de este cambio de actitud se resumen a continuación.

Los datos de un metaanálisis reciente, que incluye los resultados de los estudios ASCOT-BPLA, LIFE, MRC, UKPDS, INVEST y ELSA, cuestionan la eficacia de los BB en relación con otros grupos de antihipertensivos, en particular en la reducción del riesgo de ictus. La razón es el incremento del 16% del riesgo de esta complicación observado al analizar el conjunto de estudios con BB, que se eleva al 26% cuando se consideran exclusivamente los estudios con atenolol. En ambos casos tal aumento alcanzaba significación estadística; en el caso del atenolol también había un incremento significativo del 8% del riesgo de mortalidad total.

En concreto, merecen comentario especial los resultados de algunos de los estudios citados. En el estudio LIFE, que incluyó hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma (ECG), se observó que una estrategia antihipertensiva basada en atenolol combinado con tiazida frente a otra que combinaba losartán y tiazida se acompañó de un 25% de incremento del riesgo de ictus, aumento no atribuible a las mínimas diferencias en el control de la presión arterial braquial. Un subanálisis del estudio LIFE indica que el riesgo de ictus tan sólo aumentaba en el subgrupo de pacientes con presión de pulso superior a 67 mmHg

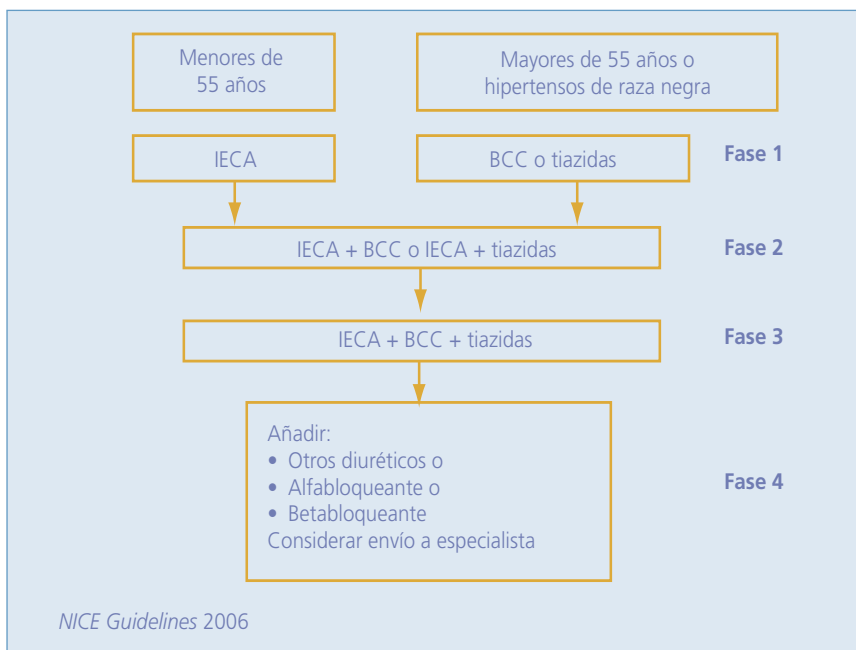


Figura 3. Elección del tratamiento en hipertensos de nuevo diagnóstico. NICE Guidelines

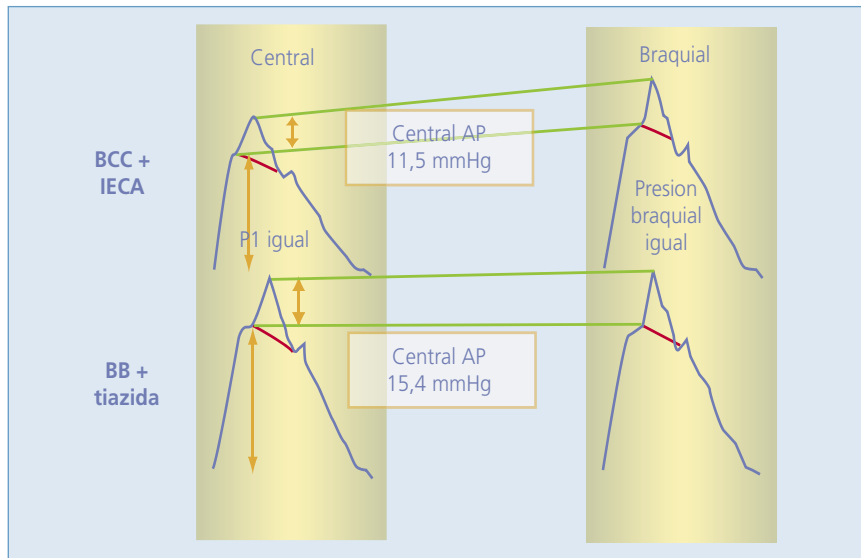
### Betabloqueantes en hipertensión arterial: una duda razonable

Los BB se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA du-

rante las cinco últimas décadas y las últimas guías de práctica clínica los han mantenido en esta relevante posición. Además de su eficacia antihipertensiva, tal recomendación se basa en ensayos clínicos que han demostrado

incluidos en el grupo de tratamiento con el BB, mostrando el subgrupo de pacientes con losartán con elevada presión de pulso un riesgo de ictus similar al de los subgrupos con presiones de pulso inferiores a 67 mmHg.

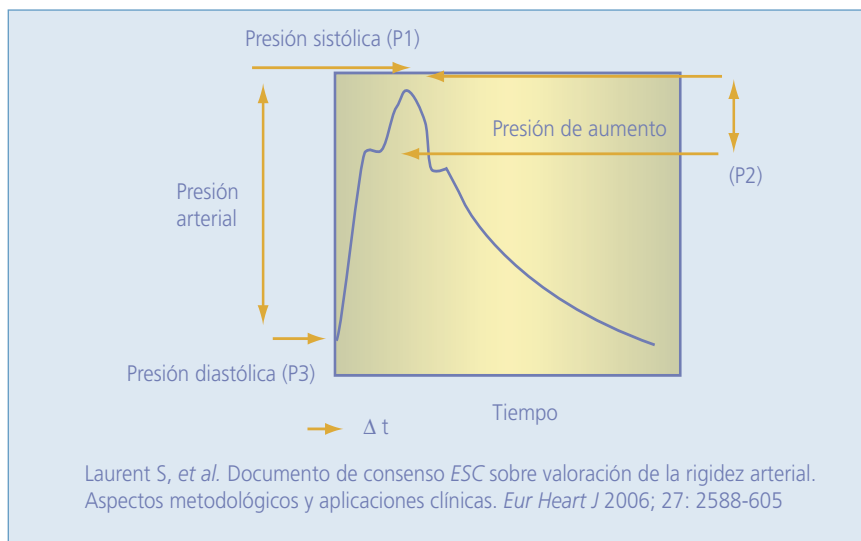
Los resultados del estudio ASCOT-BPLA son en cierta medida similares. En este estudio se incluyeron hipertensos de alto riesgo cardiovascular tratados aleatoriamente con una estrategia terapéutica basada en atenolol más una tiazida o amlodipino más perindopril. El grupo de pacientes que recibió el BB mostraba mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que el tratado con el calcioantagonista y, al igual que en el estudio LIFE, las diferencias en el control de presión entre ambas ramas de tratamiento no justificaban dichas diferencias en el riesgo. Los datos del subestudio ASCOT-CAFE aportan una posible explicación de las diferencias en protección cardiovascular cuando un BB constituye la base del tratamiento de la HTA. En dicho subestudio, para el mismo grado de control de la presión arterial braquial, el grupo de pacientes tratados con el BB mostraba una presión aórtica central significativamente mayor que el grupo aleatorizado al calcioantagonista (Figura 4). El mayor "índice de aumento" en el grupo BB era el responsable de esta diferencia. Este índice viene determinado por la presión desde la incursión anócrotica hasta la cima de la curva de presión aórtica central (Figura 5) y se debe a la velocidad de las ondas de reflexión aórticas. Así, no se observaban diferencias en la primera fase de la presión aórtica entre el grupo de pacientes tratado con la combinación IECA-BCC y el tratado con atenolol-tiazida, mientras que el índice de aumento era significativamente menor. La velocidad de las ondas de reflexión viene determina-



**Figura 4.** ¿Por qué hay diferencias en protección cardiovascular entre antihipertensivos a pesar de igual eficacia?: la presión central

da por la elasticidad de la pared aórtica, indicando que dicha velocidad no se modifica en pacientes tratados con los BB y se reduce con otros grupos de antihipertensivos. Estas diferencias en el control de la presión aórtica central entre BB y los demás grupos de antihipertensivos podrían también ayudar a

justificar los resultados del estudio LIFE. Aunque no disponemos de datos sobre el comportamiento de la presión aórtica central, es posible que la mayor protección frente al riesgo de ictus del grupo losartán podría haberse debido al mejor control de la presión central, que constituye el principal determinante del



Laurent S, et al. Documento de consenso ESC sobre valoración de la rigidez arterial. Aspectos metodológicos y aplicaciones clínicas. Eur Heart J 2006; 27: 2588-605

**Figura 5.** Presión central

**Índices: 1.000 pacientes/año**

Objetivo	Amlodipino ± perindopril + estatina	Atenolol ± tiazida + placebo	Reducción de riesgo relativo
IM fatal y CI no fatal	4,6	9,0	49%
Ictus fatal y CI no fatal	4,2	8,6	51%

Investigadores ASCOT. *Eur Heart J* 2006

**Figura 6.** ASCOT. Combinación de ramas BPLA y LLA: hacia una óptima prevención cardiovascular

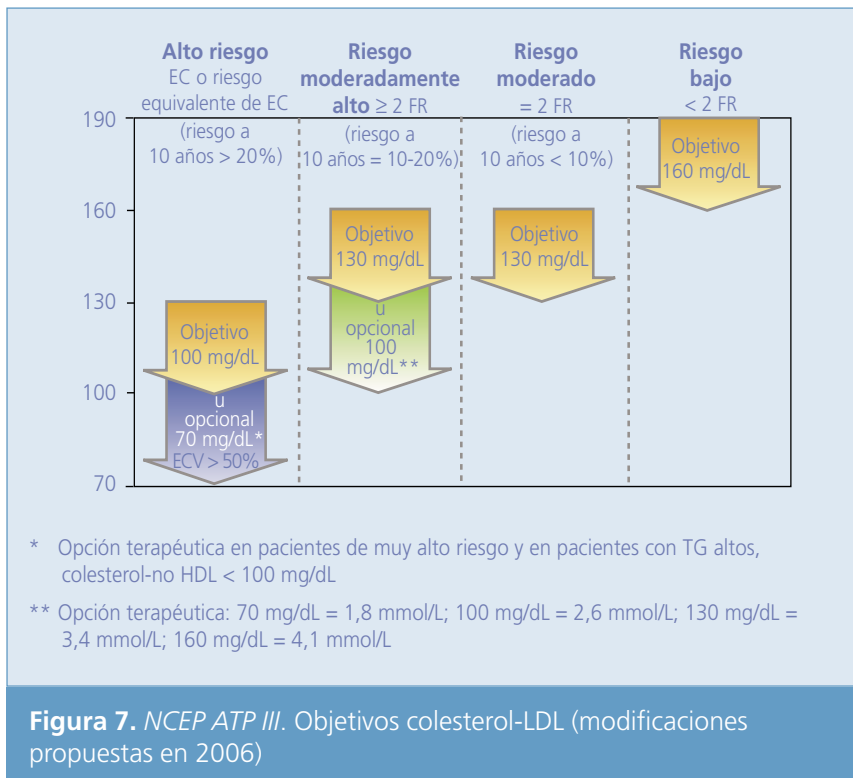
riesgo de complicaciones macrovasculares. Aunque los BB deben su eficacia al bloqueo beta-adrenérgico, existen fármacos de este grupo de última generación con acciones complementarias; en concreto, carvedilol, nebivolol y quizás bisoprolol –en comparación con los BB más clásicos– han demostrado efectos

favorables sobre la biodisponibilidad de óxido nítrico, metabolismo hidrocarbonado, presión aórtica central, función pulmonar, etc. En ausencia de ensayos clínicos comparativos directos, estos datos sugieren que quizás estos nuevos BB no deberían reservarse tan sólo para las últimas fases de la terapia combina-

da en HTA y podrían constituir la terapia de elección cuando un BB debe incluirse en la estrategia terapéutica: pacientes con IC, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular rápida. Por tanto, hay que ser cautos en la difusión de estas recomendaciones, ya que muchos hipertensos precisan de tratamiento con BB y existen riesgos asociados a su retirada rápida, en particular en pacientes con alto riesgo de coronariopatía.

### Estatinas en el tratamiento de pacientes con HTA

Los resultados del estudio *ASCOT-LLA*, así como el análisis de la interacción entre el tratamiento con atorvastatina y las dos estrategias de antihipertensivos empleadas en dicho estudio (basadas en amlodipino o atenolol) constituyen sólidos argumentos para la inclusión de una estatina en la estrategia terapéutica de una amplia proporción de hipertensos. El estudio *ASCOT-LLA* fue interrumpido anticipadamente al hallarse mayor protección frente a la ECV en el grupo de hipertensos aleatorizados al tratamiento con la estatina. Además, en el análisis factorial de los resultados del *ASCOT* la combinación de la estatina con el BCC se acompañó de una reducción en el riesgo de ECV mayor del 50% con relación al placebo; la combinación de la estatina con el BB indujo un beneficio significativamente menor (**Figura 6**). Existen diversas posibles razones que podrían explicar, desde el punto de vista fisiopatológico, la potenciación de la eficacia de la combinación entre estatinas y BCC; sea como fuere, estos datos, además de revitalizar el papel de los BCC en la estrategia terapéutica de la HTA, indican que las





estatinas deberían jugar un papel preferente en este tipo de pacientes.

## Dislipemias

### Estudios recientes con estatinas. Colesterol-LDL: ¿cuánto más bajo mejor?

La publicación de diversos ensayos clínicos y metaanálisis con estatinas ha puesto de relieve la importancia de lograr los objetivos de colesterol-LDL recomendados por las Guías de Práctica Clínica (< 70 mg/dL en pacientes con aterotrombosis clínica, en particular cardiopatía isquémica, y diabéticos) (Figura 7), reforzando la afirmación de que el "colesterol-LDL cuanto más bajo mejor", tanto para la prevención de la ECV como para la estabilización e incluso regresión de la aterosclerosis coronaria valorada mediante ecografía intracoronaria. Sin embargo, tal afirmación debe relativizarse: aunque es clínicamente relevante en prevención secundaria (en particular, de la cardiopatía isquémica), el impacto en términos de muertes y complicaciones evitadas en individuos con bajo riesgo de ECV es más limitado. Por otro lado, los resultados de dos metaanálisis de publicación reciente indican que el beneficio del tratamiento con estatinas, en términos de prevención de ECV, se debe prácticamente en exclusiva a sus acciones sobre las cifras de LDL: los mecanismos extralipídicos de las estatinas parecen derivarse de la reducción del LDL.

En esta línea deben destacarse los resultados del estudio ASTEROID, que indican que es posible lograr la regresión de la aterosclerosis coronaria, valorada mediante ecografía intracoronaria, me-

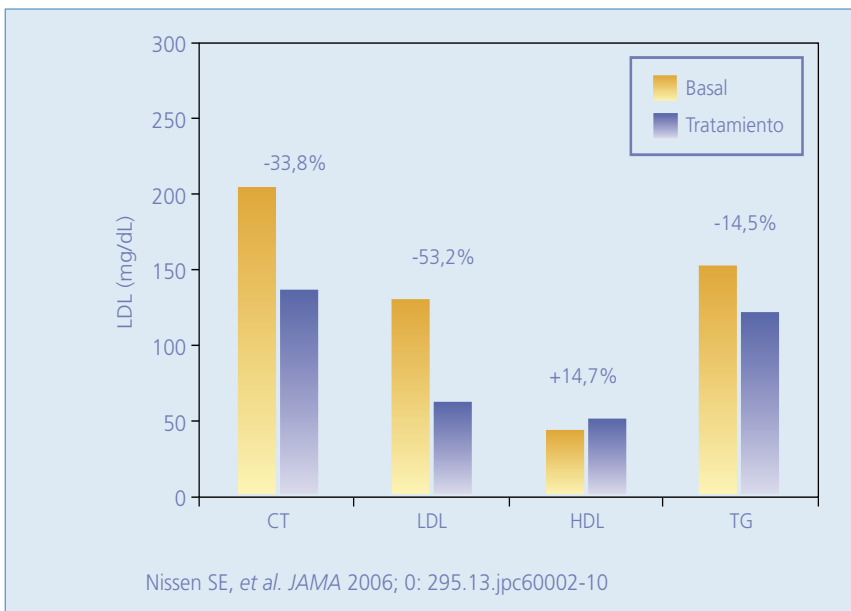


Figura 8. Estudio ASTEROID: cambios lipídicos

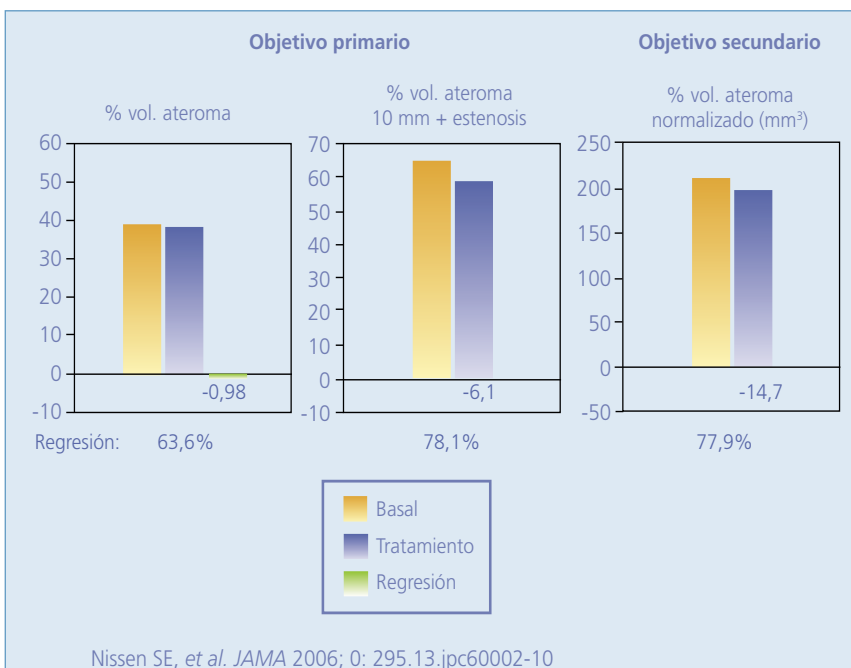
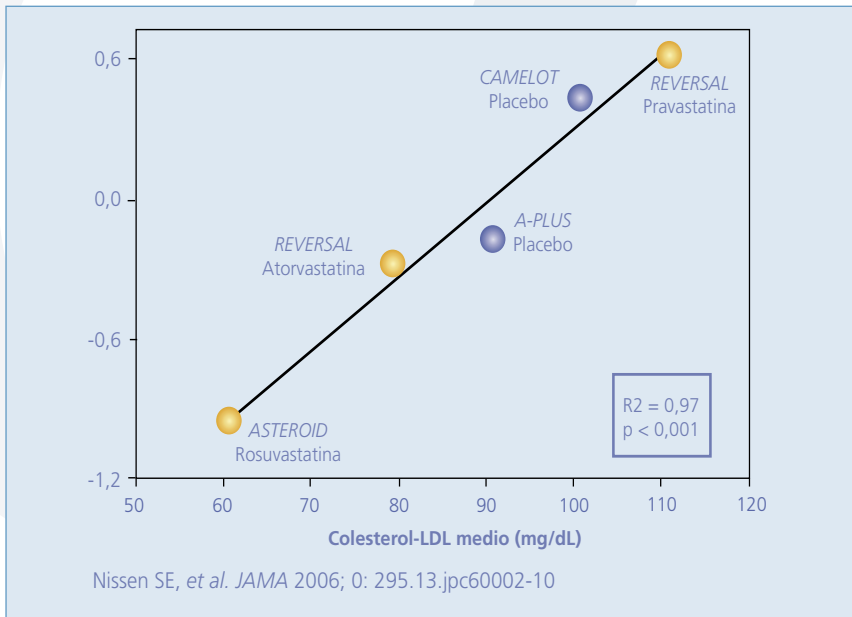


Figura 9. Estudio ASTEROID: resultados

dante reducción intensiva de las cifras de colesterol-LDL. En los pacientes tratados con rosuvastatina se logró una reducción superior al 50% de las LDL (media al final del período de segui-

miento: 60 mg/dL) y un incremento del 14% de las HDL; con estos resultados sobre el metabolismo lipídico se observó regresión significativa de la aterosclerosis coronaria (Figuras 8 y 9).



**Figura 10.** Cambio en colesterol-LDL y en volumen de ateromatosis coronaria

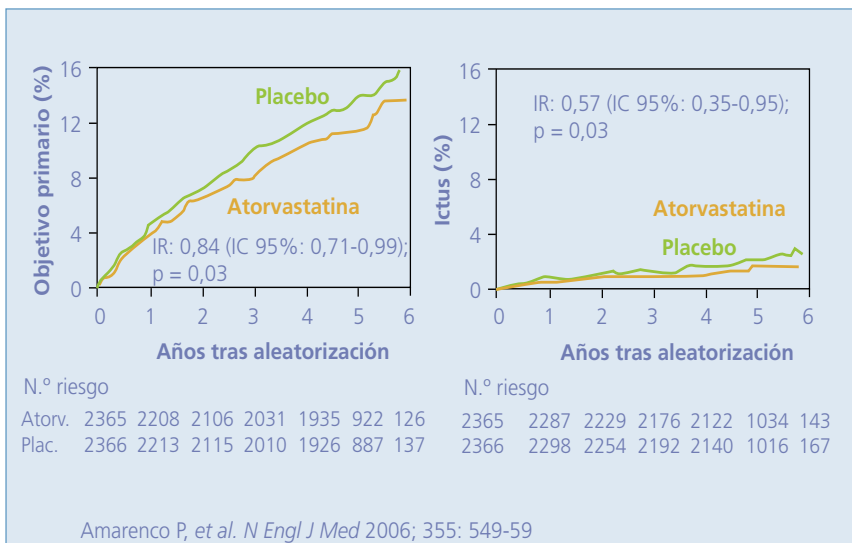
Estos resultados refuerzan la relación directa entre LDL y aterosclerosis, al menos hasta niveles de 60 mg/dL (Figura 10). De todas formas, es posible que el incremento de los niveles plasmáticos de HDL participe en la es-

tabilización-regresión de la aterosclerosis. De nuevo los resultados del estudio ASTEROID también confirman que existe una relación directa entre los niveles de LDL y la progresión/regresión de la aterosclerosis coronaria. La

publicación reciente de los resultados del estudio SPARCL confirma la utilidad de las estatinas en el tratamiento de pacientes con enfermedad cerebrovascular. En este estudio se incluyeron pacientes con ictus previo (en los 3-6 meses anteriores a la inclusión en el estudio) aleatorizados a tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) o placebo. La media de colesterol-LDL durante el seguimiento fue de 73 mg/dL en el grupo tratado con la estatina y 129 mg/dL en el grupo de placebo. Se encontró reducción del 16% del riesgo de sufrir uno de los componentes del objetivo primario (ictus fatal y no fatal), principalmente a expensas de reducción de la incidencia de ictus letales (24 frente a 41 episodios, que corresponde a una reducción del riesgo del 43%) (Figura 11).

De forma paralela se observó marcada reducción del riesgo de sufrir una complicación coronaria grave (reducción del riesgo del 35%) y del 42% del riesgo de sufrir cualquier complicación coronaria (Figura 12). Estos resultados confirman la eficacia del tratamiento con una dosis elevada de estatina en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Del análisis de los resultados del estudio SPARCL se desprende que los pacientes con ictus muestran un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, tanto en forma de un nuevo ictus como de cualquier complicación coronaria. Para un determinado nivel de LDL en los pacientes de dicho estudio, el riesgo de sufrir un episodio coronario es similar al observado en pacientes con cardiopatía isquémica; dicho de otro modo, en este grupo de pacientes la reducción del riesgo coronario mediante la reducción de los niveles de LDL es si-



**Figura 11.** Estudio SPARCL. Resultados

milar a la observada en pacientes con coronariopatía previa (infarto de miocardio usualmente). Sin embargo, la reducción del riesgo de sufrir un nuevo ictus con el tratamiento con estatinas, aunque significativa, es menor que la esperada para la reducción observada en los niveles de LDL.

Estos hechos podrían tener diversas explicaciones. Una sería que la prevención de la coronariopatía con estatinas fuera más eficaz que la prevención de otras formas de presentación clínica de la aterosclerosis (enfermedad cerebrovascular); es posible, sin embargo, que en el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica incluidos en el estudio SPARCL se mezclasen pacientes con aterosclerosis cerebrovascular con pacientes con ictus cardioembólico. Siguiendo los resultados en cardiopatía isquémica, el tratamiento con estatinas debería mostrar su máxima eficacia en el grupo aterotrombótico, aunque no es previsible un significativo beneficio en el grupo con ictus embólico, lo que diluiría el beneficio en el grupo total de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

### Estatinas en otras patologías

Se ha especulado que el tratamiento con estatinas, además de constituir uno de los más sólidos pilares de la prevención de la enfermedad aterotrombótica, podría tener cierta utilidad en otro tipo de patologías. Merecen destacarse los resultados de un estudio de observación en pacientes con **IC con función sistólica normal** y un ensayo clínico con el objetivo de conocer su utilidad en la prevención de la **fibrilación auricular** tras cirugía cardíaca.

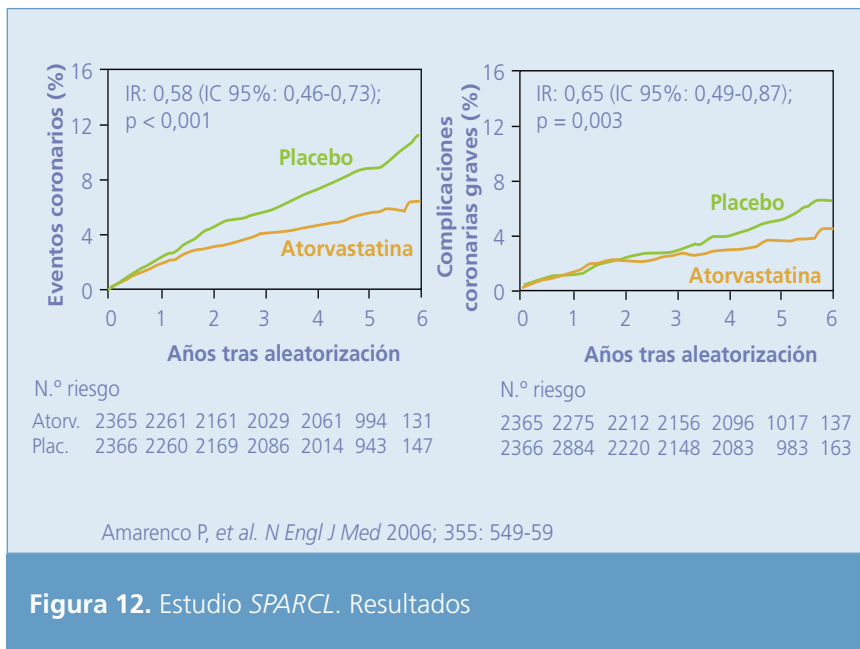


Figura 12. Estudio SPARCL. Resultados

En el primero de los estudios se analizó la influencia del tratamiento con estatinas en pacientes hospitalizados por IC con función sistólica normal; se trata de un análisis retrospectivo de los pacientes ingresados en un único centro en el que se estudió la influencia sobre la mortalidad y rehospitalizaciones del tratamiento con estatinas. Se

encontró marcada reducción tanto de la mortalidad total como de la necesidad de ingresos hospitalarios durante el seguimiento (Figura 13). Es posible que los resultados de este estudio induzcan a la puesta en marcha de un ensayo clínico con este grupo de fármacos en esta patología de elevada prevalencia pero que en la actualidad

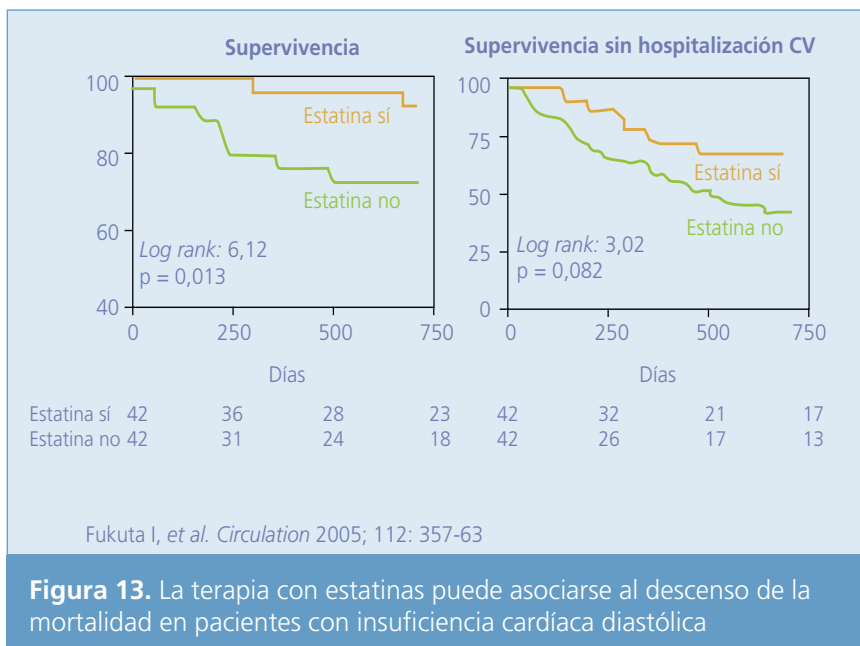
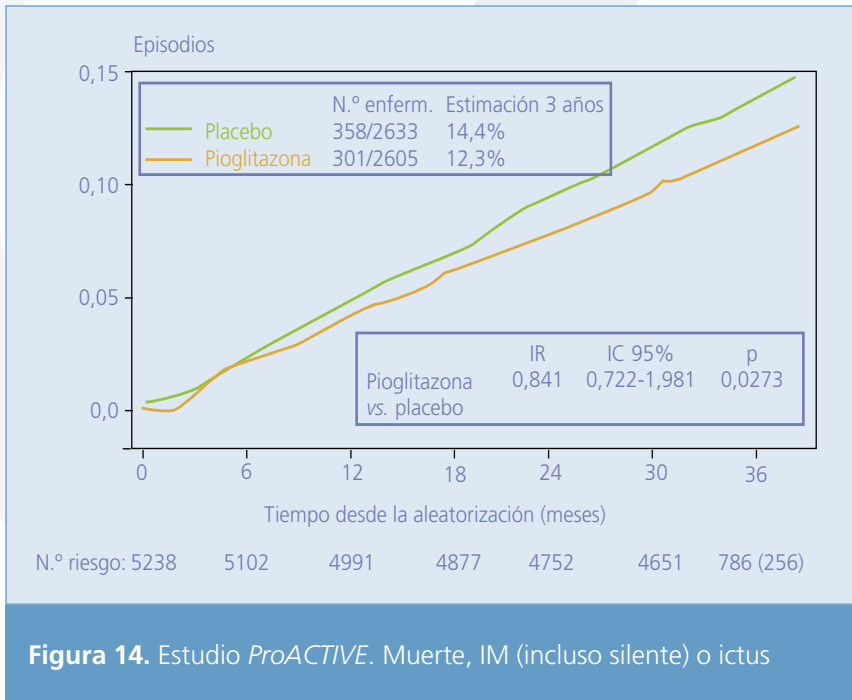


Figura 13. La terapia con estatinas puede asociarse al descenso de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica



**Figura 14.** Estudio *ProACTIVE*. Muerte, IM (incluso silente) o ictus

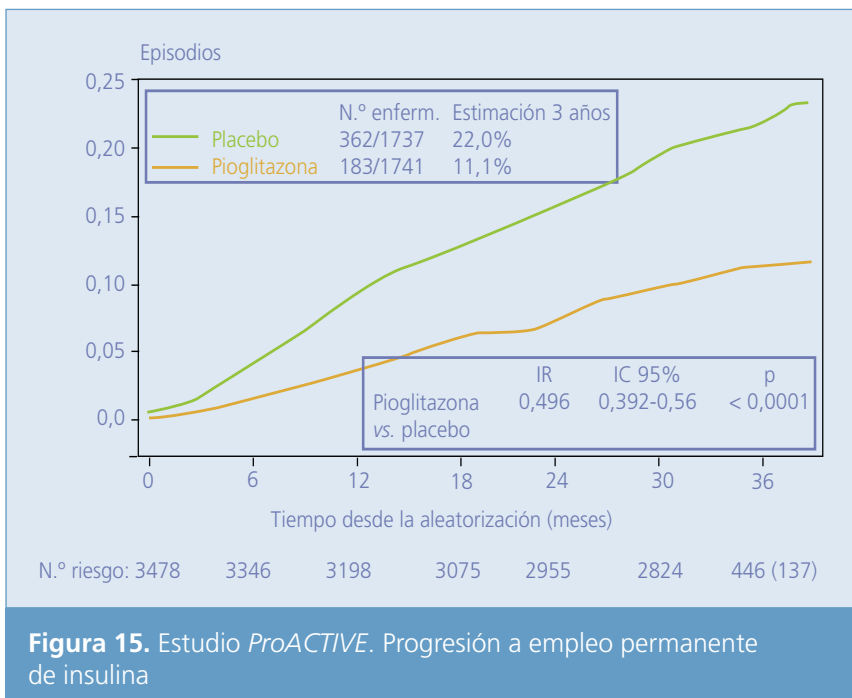
tienen una limitada aplicación práctica. La naturaleza retrospectiva del análisis, el limitado número de pacientes estudiados, la inclusión de pacientes con cardiopatía isquémica y, en especial, la ausencia en la publicación de un análisis

multivariante que soporte de forma más sólida la relación entre dicho tratamiento y el pronóstico de este grupo de pacientes son aspectos que impiden la extrapolación clínica de sus resultados. En la actualidad se encuentran en

marcha ensayos clínicos con estatinas en pacientes con IC con función sistólica reducida de causa no isquémica; sus resultados contribuirán a aclarar el papel de estos compuestos en la IC, por lo que por el momento no deberían extenderse a esta patología las indicaciones de las estatinas.

El ensayo clínico *ARMYDA III* se diseñó con el objetivo de conocer la eficacia de las estatinas en la prevención de la fibrilación auricular tras cirugía cardíaca. Dosecientos pacientes se aleatorizaron a 40 mg/día de atorvastatina (comenzando 7 días antes de la cirugía) o placebo. Se encontró una reducción muy significativa (60%) del riesgo de sufrir dicha arritmia en el postoperatorio; en dependencia de ello, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de tratamiento activo.

No se observó relación significativa entre los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y la eficacia del tratamiento con la estatina, pues los pacientes que desarrollaban fibrilación auricular mostraban, en ambas ramas de aleatorización, niveles de PCR más elevados. Estos resultados sugieren que debería incluirse el tratamiento con una estatina en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca con el objeto de reducir el riesgo de sufrir fibrilación auricular, arritmia que condiciona mayor morbilidad y prolongación del ingreso en este grupo de pacientes.



**Figura 15.** Estudio *ProACTIVE*. Progresión a empleo permanente de insulina

## Diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Las complicaciones micro y macrovasculares son los principales determinan-

tes de la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con diabetes; así, la cardiopatía isquémica constituye el principal determinante de la mortalidad de este importante grupo de pacientes. La prevención de este tipo de complicaciones se basa en cambios en el estilo de vida (dieta, abandono del tabaco, control de presión arterial, ejercicio regular, etc.) y fármacos, con el objetivo de lograr un buen control metabólico (hidrocarbonado y lipídico).

Diversos ensayos clínicos recientes han examinado el beneficio clínico y pronóstico de diversas modalidades terapéuticas en pacientes con diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (intolerancia a la glucosa). Por la repercusión clínica de sus conclusiones comentaremos los resultados de los ensayos clínicos *ProACTIVE* y *DREAM*.

En el estudio *ProACTIVE* se incluyeron diabéticos de tipo 2 de alto riesgo, siendo la cardiopatía isquémica la patología más prevalente. Los pacientes se trataron aleatoriamente con pioglitazona (8 mg/día) o placebo, además del tratamiento habitual. Como objetivo primario del estudio se consideró un compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal, ictus, amputación de extremidades inferiores, revascularización miocárdica (percutánea o quirúrgica), conjunto de síndromes coronarios agudos y procedimientos de revascularización de extremidades inferiores. Tras 3 años de seguimiento el 23% de los pacientes asignados a placebo y el 21,5% de los tratados con pioglitazona presentaron alguno de los componentes del objetivo primario (equivalente a un 10% de reducción del riesgo relativo, sin significación estadística). Un objetivo secundario (mortalidad, infarto no fatal e ictus) sí alcanzó significación estadística (14,4%

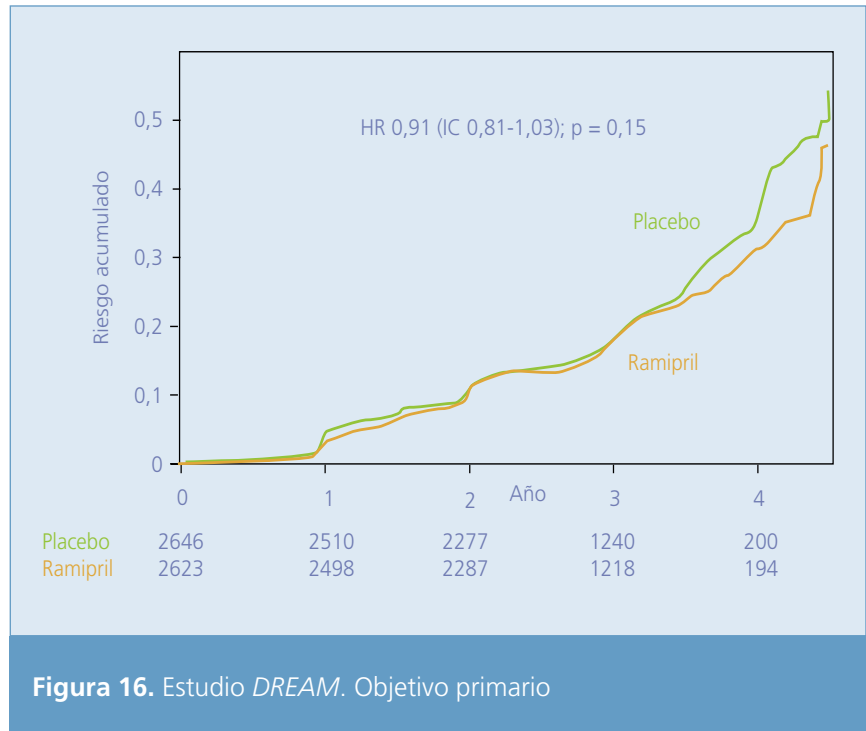


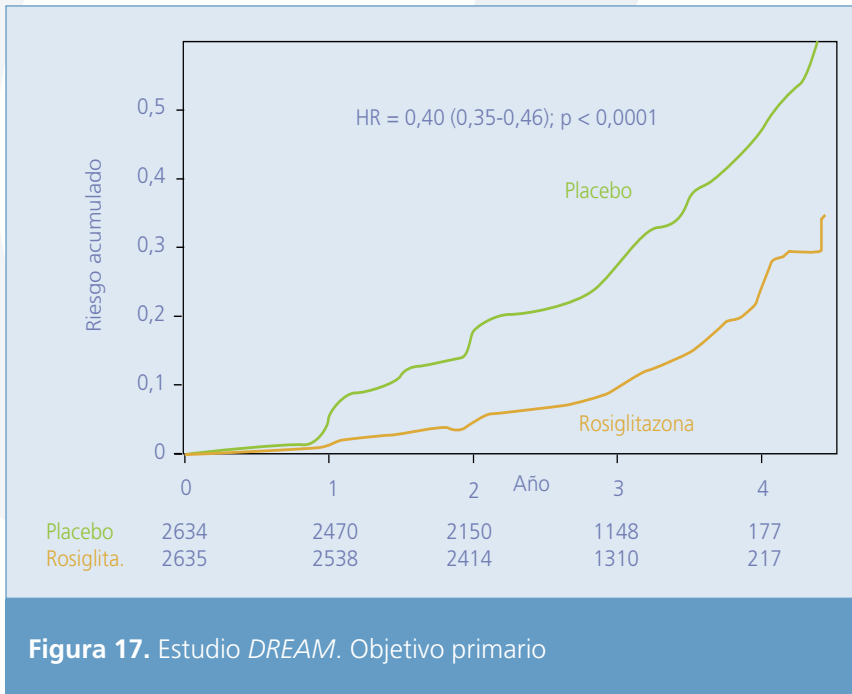
Figura 16. Estudio *DREAM*. Objetivo primario

y 12,3% en los grupos placebo y pioglitazona, respectivamente, equivalente a reducción del 16% del riesgo relativo;  $p = 0,0273$ ) (Figuras 14 y 15). Merece destacarse la excelente tolerabilidad de la glitazona y la reducción significativa de la necesidad de tratamiento crónico con insulina.

Además de su acción sobre el metabolismo de la glucosa con reducción significativa de la HbA1c, en el grupo aleatorizado a la glitazona se observó reducción significativa de las cifras de presión arterial y triglicéridos y aumento del colesterol-HDL, conjunto de acciones que contribuyeron sin duda a los resultados observados en el estudio *ProACTIVE*. Como ya era de esperar, se observó un incremento medio del peso de 3,6 kg, aumento significativo del edema periférico y un 1,6% de aumento de los casos de IC que requirieron ingreso. Los resultados del estudio *ProACTIVE* han permitido demostrar la seguridad, eficacia metabólica y car-

diovascular en diabéticos de alto riesgo cardiovascular y, en cierta medida, han condicionado las actuales recomendaciones de empleo de antidiabéticos.

Siendo la diabetes y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado determinantes importantes del riesgo cardiovascular y renal, la prevención del desarrollo de diabetes debería constituir uno de los pilares de la actuación preventiva frente a tal riesgo. Con este objetivo, los cambios en el estilo de vida deben ocupar un lugar preeminente, junto con la selección de los fármacos que han demostrado acciones favorables sobre el metabolismo hidrocarbonado. En este sentido, debe destacarse que la dieta y el ejercicio físico regular logran reducir en más del 50% el riesgo de desarrollar diabetes. Con esta información se planteó el estudio *DREAM* en pacientes con intolerancia hidrocarbonada; en dicho estudio se comparó el efecto de ramipril (15 mg/día) y rosiglitazona (8 mg/día)



**Figura 17.** Estudio *DREAM*. Objetivo primario

sobre el riesgo de desarrollar nueva diabetes o muerte durante un seguimiento de 3 años. El tratamiento con ramipril redujo un 9% el riesgo de sufrir uno de los componentes del objetivo primario, sin alcanzar significación estadística (**Figura 16**); tampoco el riesgo de sufrir diabetes ni la mortalidad fueron significativamente diferen-

tes entre el grupo de pacientes aleatorizados a ramipril y el de placebo. A los 2 años se observó que en un 16% de los casos se había logrado la normalización de los niveles de glucosa y también habría un efecto favorable sobre la función hepática. El bajo riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos en el estudio podría justificar la

disparidad de resultados con los observados en el estudio *HOPE*, en el que ramipril mostró reducir significativamente el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes de alto riesgo cardiovascular (pacientes con ECV clínica).

Por otro lado, y como era previsible al tratarse de un hipoglucemiante, en la rama de pacientes (intolerantes a la glucosa o glucosa alterada en ayunas) aleatorizados a rosiglitazona se observó una gran reducción (> 60%) del riesgo de desarrollar diabetes durante el seguimiento y en > 70% se logró la regresión del estado de intolerancia hidr carbonada (**Figura 17**). De forma paralela se observó un incremento del 3% del peso corporal y un ligero aumento del riesgo de desarrollar IC. Con estos datos puede estimarse que tratando a 1.000 pacientes de estas características con rosiglitazona durante un período de 3 años es posible prevenir 144 casos de diabetes acompañado de la aparición de 4 casos de IC. Estos resultados refuerzan, en cierta medida, las indicaciones de las glitazonas como tratamiento combinado de la diabetes.

# Novedades bibliográficas

Las revistas profesionales son una de las fuentes de información más usuales para el médico. Es en ellas donde primera y esencialmente se publican los avances científicos, los resultados de la investigación básica, los comentarios de expertos solventes y las directrices prácticas.

Sin embargo, la propia trascendencia de estas revistas ha llevado a su proliferación incontrolada y ésta, a su vez, al aprovechamiento inadecuado de tal caudal de información. Para evitar este posible efecto perturbador de la sobredosis, el propósito de esta sección es presentar un resumen solvente de algunos artículos relevantes relacionados con el tema principal de cada número.

## Reducción de la diabetes con un antagonista PPAR- $\gamma$ y un inhibidor angiotensínico comparados

DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.

DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Díaz R, Avezum A, Lanan F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 5.269 pacientes con glucemia basal alterada o con intolerancia a la glucosa y ausencia de diabetes mellitus o de enfermedad cardiovascular establecida. El estudio se di-

vidió en dos partes, ramipril frente a placebo y de forma independiente rosiglitazona frente a placebo (diseño factorial  $2 \times 2$ ). El objetivo primario del estudio fue la muerte o el desarrollo de diabetes. Los objetivos secundarios fueron la regresión a normoglucemia, la mejoría en los niveles de glucemia y la aparición de complicaciones cardiovasculares o renales a los 3 años de seguimiento.

Los resultados se han publicado por separado. En el artículo publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* se presentan los resultados de la comparación de ramipril frente a placebo. En este estudio el ramipril no redujo de forma significativa la incidencia de diabetes mellitus durante el seguimiento. Sin embargo, sí mostró beneficios en los objetivos secundarios de regresión a normoglucemia y reducción de las cifras de glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa. Los autores concluyen que el ramipril no tiene indicación específica en la prevención de la aparición de nuevos casos de diabetes en este escenario clínico. Postulan, no obstante, que los beneficios encontrados en la regresión a normoglucemia sugieren un efecto beneficioso sobre el metabolismo hidrocarbonado y aportan las siguientes hipótesis que justifican la falta de diferencias significativas encontradas:

a) El relativamente bajo tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento.

b) La baja edad media de los pacientes incluidos en el estudio y la ausencia de enfermedad cardiovascular, que por un lado reduce el riesgo de progresión de la alteración metabólica y por otro indica poca activación del sistema renina angiotensina-aldosterona, y por lo tanto menos beneficio potencial de su bloqueo.

c) La reducción de las tasas de diabetes mellitus encontradas en los ensayos de fármacos antihipertensivos que han comparado los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) frente a otros antihipertensivos, fundamentalmente diuréticos o BB, y no frente a placebo, por lo que el aumento de la incidencia de diabetes secundario al tratamiento con estos grupos farmacológicos puede haber magnificado el efecto protector de los IECA en dichos estudios.

d) Finalmente, la relativamente baja media de glucemia basal de la población del estudio (106,3 mg/dL), cifra sensiblemente más cercana a los niveles de normoglucemia que a los de diabetes, por lo que una intervención que mejore el metabolismo hidrogenocarbonado se espera que muestre antes reducción a normoglucemia que aparición de nuevos casos de diabetes.

Cabe mencionar que, a pesar de que los resultados del estudio no apoyan la indicación de IECA en la prevención de la progresión a la diabetes a partir de los estados de intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada, estos pacientes con frecuencia presentan otras condiciones que justifican plenamente su empleo: presencia de enfermedad cardiovascular, disfunción renal o hipertensión arterial.

Los resultados publicados en *The Lancet* acerca de rosiglitazona son mucho más espectaculares que los del ramipril. Se presenta una reducción importante y significativa de la tasa de diabetes mellitus (10,6% en el brazo de rosiglitazona frente al 25,0% en el brazo de placebo) y del objetivo primario (combinado de muerte y diabetes). La reducción en la incidencia de diabetes se acompaña de la mejoría de todos los parámetros analíticos en relación con el metabolismo de glucosa: reducción a normoglucemia y de la glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa. Cabe destacar que los beneficios se observaron para todos los grupos de edad, etnias, sexo y grupos de peso, con mayor beneficio encontrado en pacientes con mayor índice de masa corporal.

Al igual que en otros estudios, la rosiglitazona se ha asociado con aumento discreto de los casos de insuficiencia cardíaca, pero los importantes beneficios encontrados en la prevención de nuevos casos de diabetes justifican que, aunque no está aprobada para ello actualmente, se plantee la posibilidad de que se aconseje la rosiglitazona en el futuro en pacientes en estados de prediabetes (glucemia basal alterada/intolerancia a sobrecarga de glucosa oral), si bien se precisa mayor evidencia científica.

Otro dato importante es que, tanto en el caso de la rosiglitazona como en el del ramipril, el comportamiento de los pacientes con glucemia basal alterada y con intolerancia a sobrecarga de glucosa oral ha sido equivalente, lo que justifica que compartan las mismas indicaciones.

---

## Presión arterial y progresión de la aterosclerosis coronaria

*Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 833-8.*

El estudio *CAMELOT* analizó el efecto del tratamiento antihipertensivo durante 2 años con amlodipino o enalapril añadido al tratamiento de base en 1.991 pacientes con enfermedad coronaria documentada angiográficamente y cifras de presión arterial diastólica inferiores a 100 mmHg. Los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas en cuanto a la variable combinada de complicaciones cardiovasculares (objetivo primario predefinido para el estudio) entre los dos grupos farmacológicos, ni comparando cada uno de ellos con placebo. Sin embargo, el grupo de amlodipino presentó menor número de ingresos por angina y menos necesidad de revascularización al compararlo con enalapril. El trabajo comentado muestra los resultados del subestudio que se realizó con los 247 pacientes del estudio *CAMELOT* en los que se realizó ecografía intracoronaria (IVUS) para la caracterización de las lesiones. Se realizó IVUS en el momento de la inclusión en el estudio y al finalizar (24 meses) y se comparó el volumen de ateroma



en ambas exploraciones. En el análisis por subgrupos, los pacientes tratados con placebo mostraron progresión de las lesiones coronarias, los tratados con enalapril tendencia no significativa a la progresión, y los tratados con amlodipino ausencia de progresión, demostrándose relación continua entre el grado de progresión y el nivel de presión arterial alcanzado. Sin embargo, al comparar las exploraciones de los pacientes agrupados por cifras de presión arterial se encontraron los resultados más llamativos.

Al inicio del estudio presentaban volúmenes de aterosclerosis similares los grupos de pacientes hipertensos ( $\geq 140/90$  mmHg), prehipertensos (139-120/89-80 mmHg) o normotensos ( $< 120/80$  mmHg), pero al comparar la tasa de progresión de la enfermedad coronaria se encontró que:

a) Los pacientes hipertensos experimentaron un incremento del volumen de aterosclerosis de  $12 \text{ mm}^3$  ( $p = 0,001$  comparando con el nivel basal).

b) Los prehipertensos no mostraron cambios en el volumen de aterosclerosis.

c) Los normotensos experimentaron una reducción en el volumen de la placa de  $4,6 \text{ mm}^3$  ( $p = 0,08$  comparando con el nivel basal).

Estos resultados no se vieron influenciados por el tipo de tratamiento recibido, por lo que se consideran directamente atribuibles al control tensional. Los resultados del estudio sugieren que los beneficios de la reducción de la presión arterial se extienden más allá de los límites actualmente establecidos para estos pacientes, encontrando beneficios incluso para cifras tensionales por debajo de 115/75 mmHg.

Estos resultados, no obstante, deberán confirmarse en estudios aleatorizados que definan el objetivo óptimo de control de la presión arterial, así como si estos cambios en el volumen de la placa de aterosclerosis se traducen en reducción de complicaciones cardiovasculares. No obstante, contribuyen a reforzar la importancia del control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria y reafirman la trascendencia de no limitarse a una mera reducción de los niveles de tensión a valores no patológicos, sino perseguir el control de la presión hasta cifras óptimas.

## Efecto hipotensivo de las estatinas

*Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, López-Jiménez F, Jhangri GS, Curhan G. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. J Hum Hypertens 2006; 20: 560-5.*

Respecto al posible efecto antihipertensivo de las estatinas, no disponemos de evidencia clara al respecto y además existen datos contradictorios. Por un lado, datos no publicados del estudio ASCOT sugieren que la atorvastatina reduce las cifras de presión arterial sistólica; se han contemplado como posibles mecanismos la mejoría del perfil inflamatorio y la modulación de la función endotelial. Por otro, un reciente subanálisis del estudio CARE contradice esta evidencia. En dicho estudio se comparó pravastatina frente a placebo en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y cifras de colesterol total  $< 240$  mg/dL. Este subestudio se realizó para evaluar si las estatinas modifican la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria. Los objetivos primarios del estudio fueron la reducción de las cifras de presión tras 3 meses de tratamiento y la reducción de la incidencia de hipertensión arterial durante un seguimiento de 5 años. Tras 3 meses de tratamiento, los autores no hallaron diferencias en las cifras de presión arterial entre los grupos de pravastatina y de placebo. Tampoco se redujo la incidencia de nuevos casos de hipertensión arterial.

Ante estos resultados surgen algunos comentarios. En primer lugar, se trata del peor escenario en el que puedan encontrarse beneficios de una estatina. El período de tratamiento es relativamente breve, especialmente para tratar a pacientes con enfermedad vascular establecida en quienes la disfunción endotelial puede estar instaurada de forma crónica y requerir tratamientos prolongados y dosis más elevadas para su reversión. Además, al tratarse de pacientes no hipercolesterolémicos, los efectos de las estatinas pueden ser más discretos, ya que el efecto antihipertensivo podría estar en relación con la mejoría del perfil lipídico. Por último, aunque hay evidencia suficiente acerca de los beneficios de las estatinas en la enfermedad coronaria, no cabe duda de que para el control de las cifras de tensión arterial es necesario recurrir a otros grupos farmacológicos específicos.



# Nuevas guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica aportan directrices de actuación práctica derivada de diversas fuentes: los ensayos clínicos principalmente, los subproductos de éstos (metaanálisis) y la experiencia de los expertos (cuando escasean los datos objetivos).

Constituyen, por tanto, el marco de referencia sobre la práctica contemporánea en el campo objeto de las mismas, y reúnen el conjunto de habilidades, actitudes terapéuticas y planteamientos diagnósticos que han demostrado de forma concluyente prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Tales conocimientos son la base de nuestra profesión y, aunque de forma individualizada, deben trasladarse al manejo práctico cotidiano y garantizarse a todo paciente.

De forma periódica se publican numerosas Guías de Práctica Clínica en diferentes áreas de las enfermedades cardiovasculares, las cuales ordinariamente tienen importantes aplicaciones prácticas. En este apartado de la Revista realizaremos comentarios de índole eminentemente práctica a las guías de práctica clínica más recientes, intentando trasladar sus directrices y recomendaciones a nuestra realidad cotidiana.

## Guías ACC/AHA 2006 sobre tratamiento perioperatorio con betabloqueantes en cirugía extracardíaca

*Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1239-312.*

Aunque disponemos de diversos metaanálisis, algunos de ellos con conclusiones dispares, en realidad son pocos los

datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención de complicaciones cardíacas perioperatorias en pacientes intervenidos de cirugía extracardíaca mediante tratamiento farmacológico previo. Los estudios realizados en este campo se han dedicado fundamentalmente a los betabloqueantes, aunque los datos de que disponemos son limitados en diversos sentidos: no muchos estudios han comparado los diferentes betabloqueantes entre sí, ni tampoco diferentes dosis en función de la frecuencia cardíaca alcanzada; la potencia estadística de la mayoría de ellos es insuficiente y, en ciertos casos, se han extrapolado las conclusiones de los ensayos sobre betabloqueantes tras el infarto a la situación perioperatoria.

No obstante, de la revisión sistemática que los autores del documento realizan de toda la evidencia disponible pueden desprenderse ciertas recomendaciones, que se resumen en la **Tabla 1**. Es fundamental al respecto la clasificación de los pacientes sometidos a intervenciones extracardíacas en cuanto a su riesgo teórico de presentar

**Tabla 1.** Recomendaciones de tratamiento betabloqueante perioperatorio

Riesgo de la cirugía	Riesgo del paciente		
	Bajo	Intermedio	Alto (o CI)
Vascular	IIb,C	IIb,C	I,B <sup>(1)</sup> /IIa,B <sup>(2)</sup>
Alto/Intermedio	d.i.	IIb,C	IIa,B
Bajo	d.i.	d.i.	d.i.

<sup>(1)</sup> Pacientes con isquemia documentada en estudios preoperatorios

<sup>(2)</sup> Pacientes con cardiopatía isquémica

CI: cardiopatía isquémica; d.i.: datos insuficientes

alguna complicación cardíaca, singularmente de tipo isquémico; en la **Tabla 2** se detallan las categorías de riesgo bajo, intermedio o alto.

El documento no hace referencia a los procedimientos de estudio preoperatorio de la situación de riesgo, en concreto de la posibilidad de practicar estudios de imagen, de detección o inducción de isquemia o de coronariografía directamente según los antecedentes, el riesgo teórico y los hallazgos de estudios previos. Tampoco se detalla el riesgo de las intervenciones, limitándose a diferenciar la cirugía vascular de la cirugía de alto o bajo riesgo sin más precisiones.

## Recomendaciones AHA/ACCF sobre evaluación del síncope

*Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care on Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. Circulation 2006; 113: 316-27.*

El síncope se define como una pérdida de conciencia transitoria. Es un problema clínico frecuente, muchas ve-

**Tabla 2.** Predictores clínicos de mayor riesgo cardiovascular perioperatorio (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fallecimiento)

### Riesgo alto

- Síndromes coronarios inestables:
  - IAM agudo o reciente<sup>(1)</sup> con riesgo isquémico importante en función de los síntomas o los estudios incruentos
  - Angina inestable o grave<sup>(2)</sup> (CCS III o IV)
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Arritmias significativas:
  - Bloqueo AV de alto grado
  - Arritmias ventriculares sintomáticas en presencia de cardiopatía
  - Arritmias supraventriculares con frecuencia ventricular no controlada
- Valvulopatía grave

### Riesgo intermedio

- Angina de pecho ligera (CCS I o II)
- IAM previo por historia u ondas Q patológicas
- Insuficiencia cardíaca previa o compensada
- Diabetes mellitus (especialmente dependiente de insulina)
- Insuficiencia renal

### Riesgo bajo

- Edad avanzada
- ECG anormal (hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, alteraciones de ST-T)
- Ritmo diferente del sinusal (por ejemplo, fibrilación auricular)
- Capacidad funcional baja (por ejemplo, imposibilidad de subir un piso de escaleras con una bolsa de la compra)
- Historia de ictus
- Hipertensión no controlada

<sup>(1)</sup> La Biblioteca de la Base de Datos Nacional del American College of Cardiology define el infarto reciente como > 7 días y ≤ 30 días; infarto agudo sería el de < 7 días.

<sup>(2)</sup> Puede incluir angina "estable" en pacientes muy sedentarios. CCS: gradación de la Canadian Cardiovascular Society; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio

ces benigno y cuya etiología es en su mayoría cardíaca: cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, alteraciones heredadas de los canales iónicos, enfermedades degenerativas del sistema de conducción.

En el documento se revisan, de forma un tanto superficial y oscura, los diferentes métodos diagnósticos. La parte más interesante es la que se refiere al algoritmo diagnóstico; si bien tampoco es un prodigio de claridad, puede ser de utilidad para el planteamiento inicial del diagnóstico no especializado del síncope (**Figura 1**).

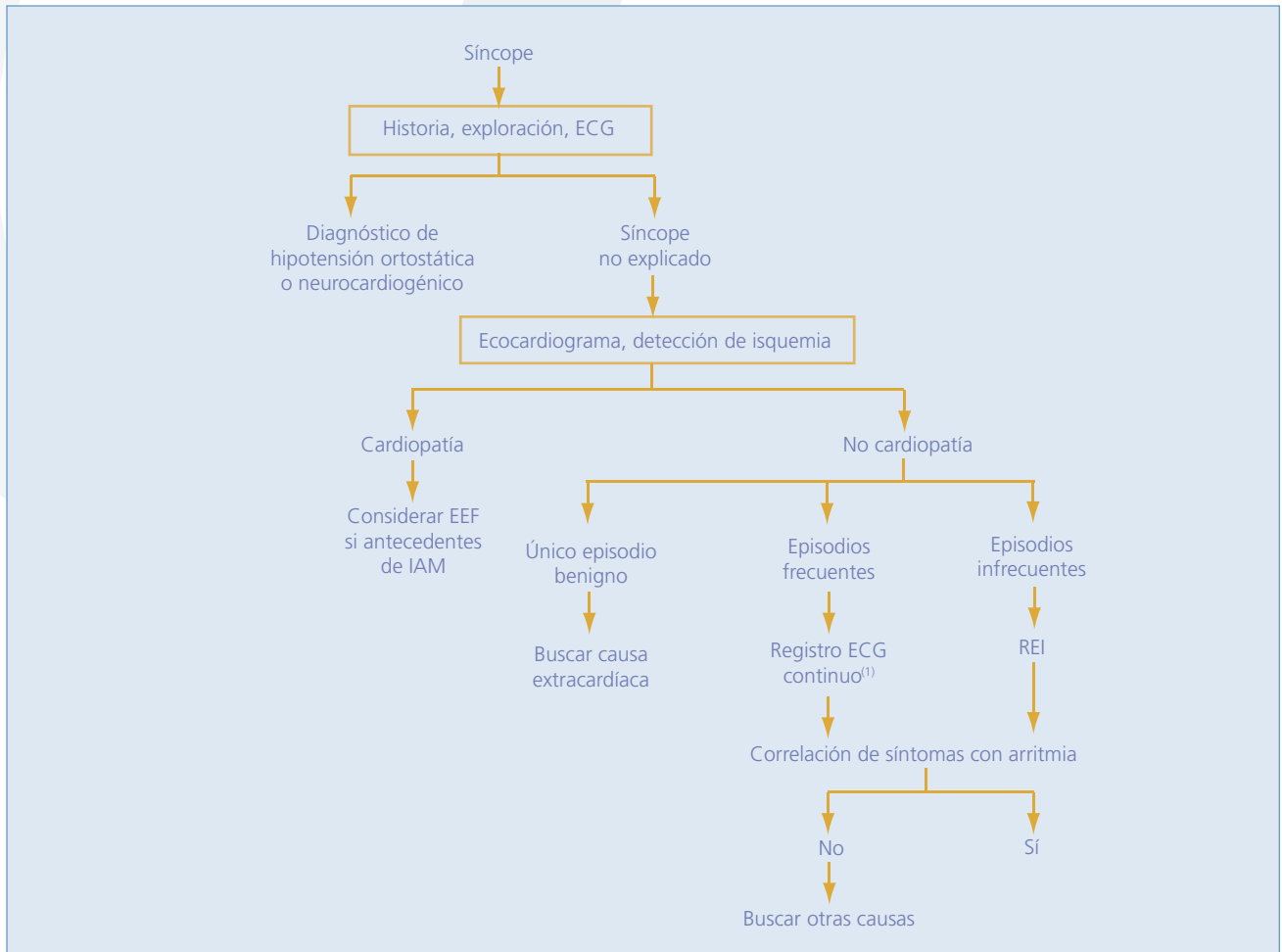


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico general del síncope.

<sup>(1)</sup> Holter, monitor de eventos o REI, según se precise

ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; IAM: infarto agudo de miocardio; REI: registrador de eventos implantado

## Historia clínica

El procedimiento diagnóstico más importante es la historia meticulosa. En muchos pacientes puede descubrirse la causa del síncope por este método, aunque pueden llegar al 40% los pacientes que quedan etiquetados de síncope inexplicado.

Entre los diversos aspectos de la historia clínica de utilidad estarían: fármacos que el paciente toma; síntomas acompañantes (convulsiones, cansancio poscrisis); pró-dromos; antecedentes de cardiopatía; desencadenantes del síncope. La determinación de la presión arterial en reposo y ortostatismo, la auscultación del cuello o el masaje del seno carotídeo serían exploraciones obligadas.

## Evaluación cardíaca inicial

El **electrocardiograma** (ECG) aporta información importante sobre el ritmo y la conducción auriculoventricular, así como la posible presencia de vías accesorias o alteraciones de la repolarización, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o arritmias. El **ecocardiograma** es una prueba útil para la detección cuando se sospecha cardiopatía subyacente. Con este procedimiento puede valorarse la presencia de alteraciones de la contracción, valvulopatías, embolia pulmonar, miocardiopatía hipertrófica y otras. En caso de duda puede recurrirse a otras técnicas de imagen más sofisticadas como tomografía digital o resonancia magnética. Finalmente, **las prue-**

**bas de detección de isquemia** están indicadas para pacientes en riesgo o con historia de enfermedad coronaria. El procedimiento habitual es la prueba de esfuerzo, en la cual pueden también detectarse arritmias catecolaminérgicas y otras modalidades de disfunción autonómica.

## Monitorización electrocardiográfica

La monitorización mediante Holter es de utilidad en los pacientes que tienen episodios al menos diarios. Los monitores de eventos son ideales para los episodios de frecuencia menor de la mensual. Los registradores de eventos implantables permiten correlacionar las alteraciones del ritmo con los síntomas infrecuentes.

## Estudios especiales

La **prueba de basculación** o de la mesa inclinada se utiliza para establecer el diagnóstico de síncope neurocardiogénico; no obstante, se han cuestionado seriamente su rendimiento diagnóstico y su reproducibilidad. Rangos de sensibilidad de 26 a 80% y de especificidad de 90% contribuyen poco a aumentar la probabilidad de dicho tipo de síncope en pacientes con evaluación cardiológica negativa y síntomas sugestivos, mientras que su resultado negativo en modo alguno permite descartar este diagnóstico. El **estudio electrofisiológico** se reserva para pacientes con síncope y evaluación previa anormal, cuando existe enfermedad cardíaca o se sospechan arritmias rápidas o lentas como causa de síncope o cuando éste se considera potencialmente maligno.

---

## Directrices ACC/AHA sobre tratamiento de la vasculopatía periférica

*Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary. A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and*

*Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1239-312.*

Este extenso documento se dedica al diagnóstico y tratamiento de la vasculopatía aterosclerótica de las extremidades inferiores, las arterias renales y las mesentéricas y de los aneurismas de la aorta abdominal y sus ramas. Sería grave error que, al leer el contenido antecitado, cardiólogos y otros profesionales pasaran displicentemente página ante un asunto que piensan no les concierne y que corresponde al angiólogo o al cirujano "vascular". Muy al contrario, las vasculopatías periféricas (VP) (designación con la que se hace referencia a las mencionadas alteraciones, sean estenóticas, oclusivas o aneurismáticas, de las arterias infradiafragmáticas) aparecen con elevada frecuencia en las consultas de cardiología o atención primaria; afectan a los mismos pacientes anteriormente diagnosticados de infarto de miocardio o ictus; comparten los mismos factores de riesgo que estas enfermedades; y tienen un tratamiento de base ("vasculoprotector") común.

De ahí que este documento de consenso ACC/AHA y otras sociedades profesionales sea de gran utilidad para todos los médicos que tratan a pacientes con cualquier manifestación de la enfermedad aterotrombótica; puede que muchos tengan o vayan a tener VP y conviene conocer cómo tratarlos específicamente, cuándo remitirlos al especialista y qué debe esperarse de los tratamientos especializados.

## Vasculopatía de las extremidades inferiores

### Estudios diagnósticos

Las directrices comentadas animan a todos los profesionales a indagar sobre posibles **síntomas** de sospe-

**Tabla 1.** Individuos en riesgo de vasculopatía aterosclerótica de extremidades inferiores

- Edad < 50 años con diabetes y otro factor de riesgo vascular
- Edad = 50-69 años e historia de tabaquismo o diabetes
- Edad > 70 años
- Síntomas sugestivos de claudicación
- Alteraciones de los pulsos distales en la palpación
- Enfermedad aterosclerótica coronaria, carotídea o renal conocida

cha (claudicación, mala cicatrización, angina abdominal, historia familiar). También recuerdan las **exploraciones manuales** esenciales: presión arterial en ambos brazos; palpación y auscultación de carótidas y abdomen; palpación de pulsos humeral, radial, cubital, femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio; maniobra de Allen si se precisa conocer la perfusión de la mano; auscultación femoral; inspección del pie.

Se recomienda la determinación del índice tobillo/brazo (ITB) en los individuos con síntomas o riesgo (Tabla 1), y la del ITB de esfuerzo si persiste la sospecha clínica.

Las técnicas de imagen más útiles son la ecografía, la angiografía por tomografía digital y la angiorresonancia. Se aplican para confirmar el diagnóstico en casos de sospecha, con diferentes grados de indicación en cada situación clínica concreta, que vienen detallados en el documento.

## Prevención de complicaciones cardiovasculares

Se recalca la necesidad del **cese del tabaquismo** (indicación de grado I,B), del tratamiento hipolipemiente, de la hipertensión y de la diabetes, y del tratamiento antiagregante. También se aboga por el **ejercicio regular** (recomendación de grado I,A).

Se recomienda tratamiento con **estatinas** para alcanzar niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja (LDL) < 100 mg/dL (grado de recomendación I,B); valores < 70 mg/dL se aconsejan en pacientes de alto riesgo (grado Ila,B). Los **fibratos** pueden indicarse para aumentar las lipoproteínas de densidad alta o reducir los triglicéridos (indicación de grado Ila,C).

En cuanto a los **antihipertensivos**, se recomiendan valores de < 140/90 mmHg en general y < 130/80

mmHg en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (grado I,A). No se consideran contraindicados los **beta-bloqueantes** (grado I,A). Los **inhibidores de la convertasa angiotensínica** con la finalidad de reducir complicaciones cardiovasculares tienen asignado un grado Ila,B en los pacientes sintomáticos y Ila,C en los asintomáticos.

Para la **diabetes** se recomienda el objetivo de < 7% de hemoglobina A1c (Ila,C).

El **ácido acetilsalicílico** está indicado como procedimiento preventivo de complicaciones cardiovasculares (grado I,A); el **clopidogrel** tiene indicación como alternativa al anterior (I,B). Los anticoagulantes orales no están indicados (grado III).

## Tratamiento de la claudicación

Para la mejora sintomática, el **cilostazol** recibe una indicación de grado I,A y la **pentoxifilina** Ila,A. No están indicados la L-arginina (Ila,B), la L-carnitina (Ila,B), el *Ginkgo biloba* (Ila,B), los prostaciclínicos orales (III,A), la vitamina E (III,C) ni la terapia quelante con EDTA (III,A).

La terapia endovascular (**angioplastia**) es el tratamiento recomendado (I,A), con implantación de endoprótesis en las lesiones en íliaca común (I,B) y externa (I,C). Otros procedimientos (láser, aterectomía, dispositivos térmicos) se reservan para resultados inadecuados de la angioplastia. No se recomiendan (III,C) las endoprótesis en arterias femorales, poplíteas o tibiales, ni en general las intervenciones endovasculares en pacientes asintomáticos (III,C).

La **cirugía de derivación** para la claudicación se reserva para casos graves que no han mejorado con los procedimientos anteriores (I,B). En cambio, no está indicada (III,B) para evitar la progresión de la claudicación a isquemia crítica (III,B). Las técnicas quirúrgicas concretas para cada localización anatómica de la lesión se detallan en el documento.

## Isquemia crítica de la extremidad

Además de los criterios y los procedimientos diagnósticos, se detallan las terapias para esta situación. En la **Tabla 2** se resumen las indicaciones de los procedimientos terapéuticos aplicables a esta situación.

**Tabla 2.** Resumen de las indicaciones en la isquemia crítica de la extremidad

Terapia	Indicación
Pentoxifilina parenteral	II,B
Prostaglandina E-1 o iloprost parenteral	IIb,A
Iloprost oral	III,B
Factores de crecimiento angiogénico	IIb,C
Angioplastia	I,B-C <sup>(1)</sup>
Trombólisis	I,A <sup>(2)</sup>
Trombectomía	IIa,B
Cirugía	I,B

<sup>(1)</sup> Según localización y gravedad de la afectación anatómica

<sup>(2)</sup> Menos de 14 días de duración

**Tabla 3.** Recomendaciones de emprender estudios para identificar la estenosis de arteria renal significativa

Escenario clínico	Grado de recomendación
Comienzo de HTA antes de los 30 años	I,B
Comienzo de HTA grave tras los 55 años	I,B
HTA acelerada (empeoramiento brusco y persistente)	I,C
HTA resistente (no se consigue objetivo con dosis adecuadas de 3 fármacos, incluido diurético)	I,C
HTA maligna (lesión orgánica aguda)	I,C
Empeoramiento de la función renal tras IECA	I,B
Asimetría renal (> 1,5 cm)	I,B
Edema pulmonar inexplicado	I,B
Insuficiencia renal inexplicada	IIa,B

HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

## Aterotrombosis renal

### Estudios diagnósticos

La estenosis de arteria renal (EAR) es una causa poco frecuente de hipertensión arterial, en parte porque no se diagnostica. Hay estudios que encuentran prevalencias del 22 al 59% de EAR significativa (> 50%) en pacientes con VP.

Los casos en los que estaría indicada la búsqueda específica de la EAR como causa de hipertensión se resumen en la **Tabla 3**.

Los procedimientos diagnósticos que se consideran adecuados (grado I,B) son la ecografía dúplex, la angiografía por tomografía digital (si no hay disfunción renal) y la angiografía por resonancia magnética. Sólo en el caso de que haya un alto grado de sospecha clínica y los resultados de los estudios anteriores sean ambiguos está indicada la arteriografía selectiva. En cambio, se consideran no indicados o contraindicados (grado III) la gammagrafía renal con captopril y la determinación de renina (en plasma, selectiva en las venas renales o tras estimulación con captopril).

**Tabla 4.** Aplicaciones de la revascularización en la estenosis de arteria renal hemodinámicamente significativa

Escenario	Indicación	Grado
Asintomática	• EAR bilateral	IIb,C
	• EAR de riñón único viable	IIb,C
Hipertensión	• Acelerada, resistente, maligna, atrofia renal, intolerancia a los fármacos	IIa,B
Preservar función renal	• IRC progresiva en EAR bilateral o de riñón único funcionante	IIa,B
	• IR crónica y EAR unilateral	IIb,C
Insuficiencia cardíaca	• IC o EAP recidivantes o inexplicados	I,B
Angina estable	• EAR y angina inestable	IIa,B

EAP: edema agudo de pulmón; EAR: estenosis arterial renal; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica

## Tratamiento farmacológico

Los inhibidores de la convertasa angiotensínica, los antagonistas del receptor de angiotensina, los calcioantagonistas y los betabloqueantes se consideran fármacos efectivos para el control tensional (grado I,A).

## Revascularización

En principio se indica angioplastia con endoprótesis, reservándose la cirugía para resultados inadecuados de aquélla. Los casos en que está indicada la revascularización se resumen en la **Tabla 4**.

## Arteriopatía mesentérica

### Diagnóstico

La isquemia intestinal, tanto aguda como crónica, es poco frecuente. En el caso de la **isquemia intestinal aguda oclusiva**, el diagnóstico es difícil y debe sospecharse en pacientes con dolor abdominal agudo desproporcionado para los hallazgos físicos con antecedentes de vasculopatía (grado I,B); también debe sospecharse en pacientes que presentan dolor abdominal agudo tras intervenciones arteriales en las cuales se introducen catéteres en la aorta visceral o arterias proximales o que tienen arritmia (fibrilación auricular, por ejemplo) o infarto agudo de miocardio (grado I,C). Al contrario que en la isquemia crónica, en la aguda ni la ecografía ni la tomografía digital son procedimientos diagnósticos adecuados; la arteriografía selectiva es el procedimiento más aconsejable.

Otra situación clínica es la **isquemia intestinal aguda no oclusiva**, que debe sospecharse en pacientes con situaciones de bajo gasto o shock, especialmente cardiogénico, que desarrollan dolor abdominal (grado I,B). También puede aparecer en pacientes tratados con vasoconstrictores (grado I,B) y tras reparación quirúrgica de una coartación aórtica o revascularización de isquemia intestinal (grado I,B). En este caso también el procedimiento diagnóstico más adecuado es la arteriografía.

Finalmente, la **isquemia intestinal crónica** debe sospecharse en pacientes con dolor abdominal y pérdida de

peso no explicados, especialmente si presentan enfermedad cardiovascular (grado I,B). Las pruebas diagnósticas más útiles son la ecografía dúplex, la angiografía por tomografía digital y la angiografía de resonancia magnética potenciada con gadolinio (grado I,B). En casos de duda, el procedimiento definitivo es la arteriografía selectiva (grado I,B).

## Tratamiento

El paciente con isquemia aguda debe ser sometido a intervención quirúrgica, con revascularización y resección del intestino; suele ser necesaria una segunda intervención de comprobación 24-48 horas después (grado I,B). La intervención percutánea (incluyendo tratamiento trombolítico local mediante catéter, angioplastia y colocación de endoprótesis) es adecuado en pacientes seleccionados con isquemia intestinal aguda por obstrucción arterial. Aun los pacientes tratados de esta forma deben someterse a laparotomía si existe infarto intestinal o elevación marcada de los niveles de ácido láctico (grado IIb,C).

El tratamiento de la **isquemia intestinal aguda no oclusiva** consiste en solucionar la situación de shock (grado I,C); debe practicarse laparotomía y resección del intestino no viable si los síntomas persisten a pesar del tratamiento (grado I,B). La medicación vasodilatadora a través de catéter en el área de vasospasmo está indicada en pacientes con isquemia intestinal no oclusiva que no responden a tratamiento de apoyo sistémico y en los pacientes con isquemia intestinal por cocaína o intoxicación por ergóticos (grado IIa,B).

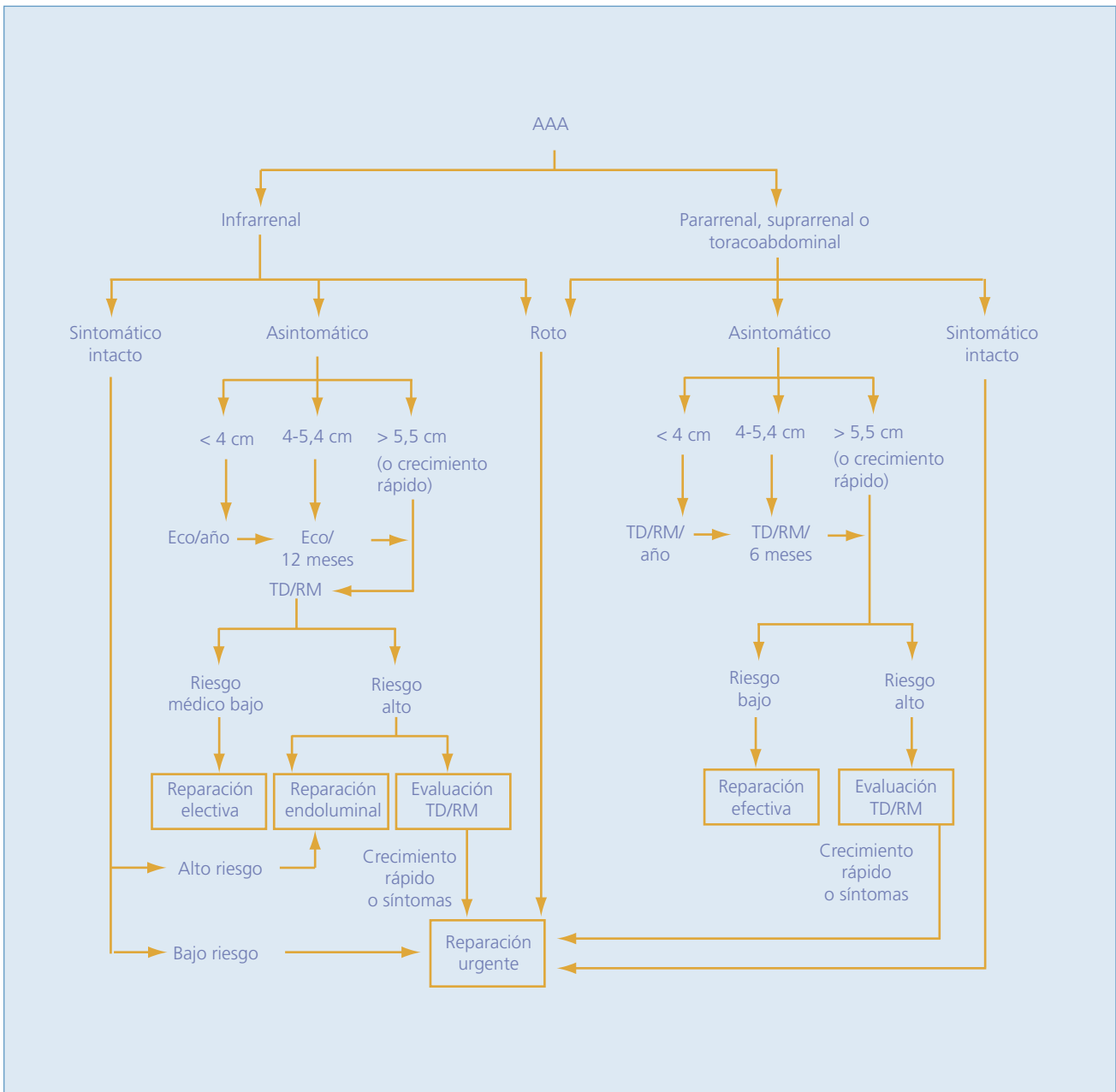
La **isquemia intestinal crónica** puede tratarse por vía percutánea (grado I,B) y, en ciertos casos, mediante revascularización quirúrgica (grado I,B), sobre todo si se plantea cirugía simultánea de arterias renales o aorta abdominal por otra indicación (grado IIb,B).

## Aneurismas de aorta abdominal

Una amplia sección del documento se dedica a los aneurismas de la aorta abdominal, sus ramas y las arterias de las extremidades inferiores.

A modo de resumen, se presenta en la **Figura 1** la actuación aconsejada.





**Figura 1.** Esquema del tratamiento de los aneurismas de aorta abdominal.

AAA: aneurisma de aorta abdominal; RM: resonancia magnética; TD: tomografía digital

# Enfermedades cardiovasculares en la web

En cada número de la Revista repasamos una página electrónica profesional que pueda ser de interés para las personas interesadas e involucradas en las enfermedades cardiovasculares. Aunque ordinariamente no sean la fuente única ni principal de información, la utilidad de la red en la documentación científica y la autoenseñanza es indudable.

<http://www.heartonline.org>

Se trata de una de las páginas más visitadas en el ámbito de la cardiología divulgativa. Aunque presenta contenidos dirigidos a cardiólogos y otros profesionales de actividades relacionadas con la Cardiología, como la sección de "News", en la que se repasan los principales artículos publicados en la actualidad, o la de "Case of the week", en la que se documentan casos clínicos interesantes con una buena galería de imágenes, el contenido principal de la página está dirigido a la población general.

La sección de "Patient guide" contiene información de gran utilidad para facilitar la comprensión por parte de los pacientes de enfermedades como las arritmias cardíacas, la enfermedad coronaria o los factores de riesgo cardiovascular. En la sección de "Procedu-

res and tests" aparecen explicaciones detalladas de las exploraciones y tratamientos a los que más frecuentemente están sometidos los pacientes cardio-

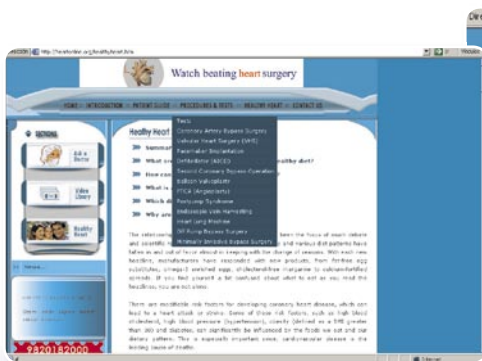
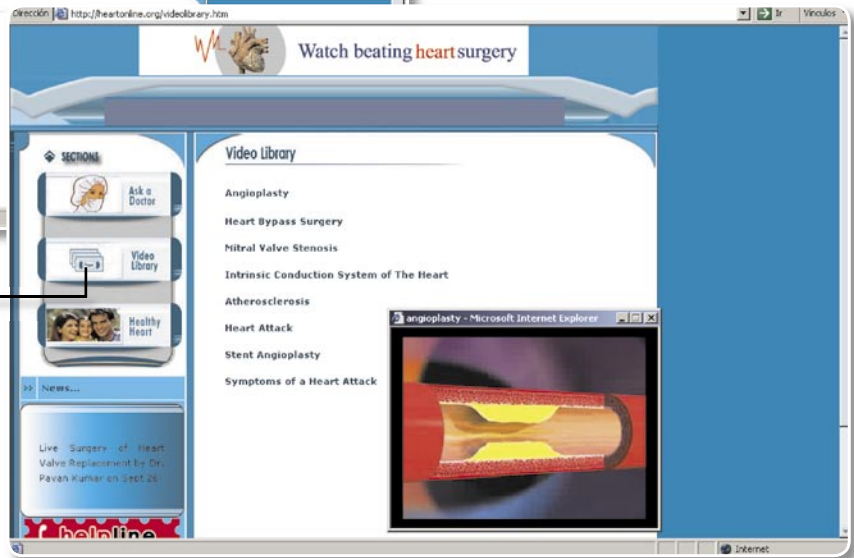
lógicos, como pueden ser la realización de una angioplastia, la implantación de un marcapasos o la cirugía valvular o coronaria.

The screenshot shows a web browser window with the URL [http://www.heartonline.org/stroke\\_signs.htm](http://www.heartonline.org/stroke_signs.htm). The page title is "Patient Guide >> Heart Attack/Stroke Warning Signs". The main content area features a section on "High Blood Pressure" with an anatomical diagram of the heart and blood vessels. The diagram labels "Enlarged heart (heart failure)" and "Atherosclerosis". Text on the page explains that high blood pressure is a sign that the heart and blood vessels are being overworked, and that untreated, it can lead to atherosclerosis and congestive heart failure. It also states that heart disease contributes to 75% of all heart attacks and strokes. A sidebar on the left contains navigation links for "SECTIONS", "Ask a Doctor", "Video Library", and "Healthy Heart". At the bottom, there is a "helpline" banner with the text "12.00 a.m. to 6.00 p.m. I.S.T.".

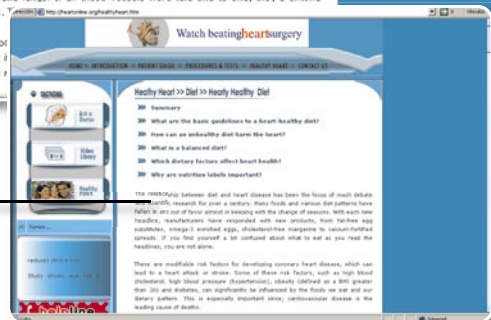
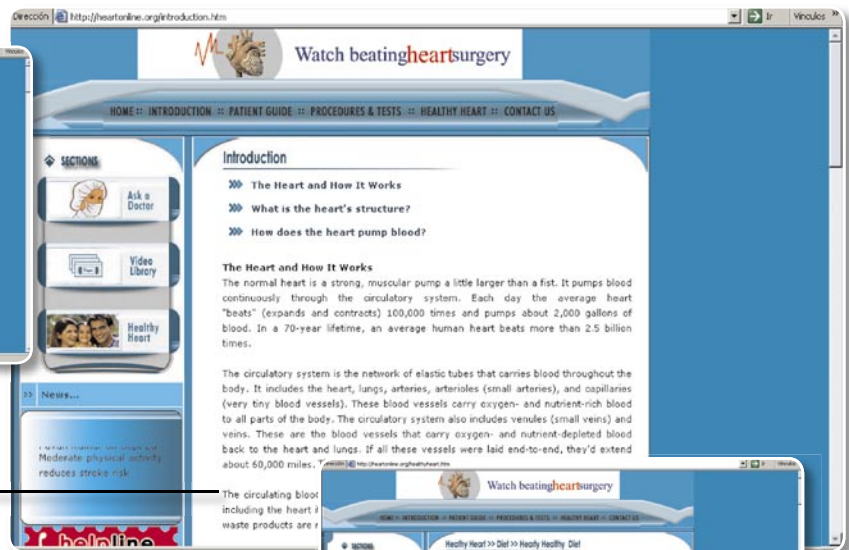


“Healthy heart” reúne una serie de consejos de gran utilidad en cuanto a dietas, programas de ejercicio y en general recomendaciones para llevar una vida saludable.

En el apartado “Video library” se pueden descargar diversos vídeos que explican con gran claridad conceptos a menudo difíciles de comprender para los pacientes, como el funcionamiento del sistema eléctrico del corazón, la implantación de prótesis intracoronarias o la fisiopatología de la estenosis mitral.



En resumen, es una página que puede servir al profesional de apoyo para aportar la información necesaria al paciente que desea conocer un poco más acerca de su enfermedad. Los contenidos están en inglés, aunque expresados con gran claridad y con apoyo de imágenes de calidad.



# Investigación española

Cada vez es más brillante y relevante la aportación científica de los grupos españoles que se dedican a la investigación en enfermedades cardiovasculares. Este apartado se hará eco de los resultados relacionados con el tema principal de cada número de alguna publicación reciente procedente de equipos de investigación españoles.

## Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis

López J<sup>(1)</sup>, Revilla A<sup>(1)</sup>, Vilacosta I<sup>(2)</sup>, Villacorta E<sup>(1)</sup>, González-Juanatey C<sup>(3)</sup>, Gómez I<sup>(1)</sup>, Rollán MJ<sup>(4)</sup>, San Román JA<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>(3)</sup> Complejo Hospitalario Xeral Calde. Lugo. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

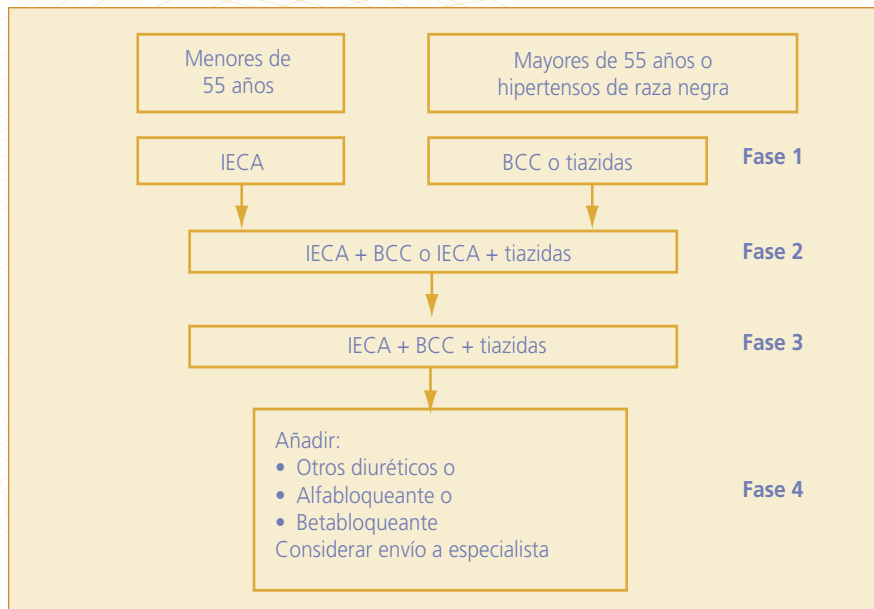
La investigación clínica española en algunos campos particulares es referencia mundial. Un ejemplo es la endocarditis infecciosa. Este estudio multicéntrico reúne 640 endocarditis, de las cuales 172 se diagnosticaron como endocarditis protésica precoz. Aparte de describir ampliamente las características clínicas y el perfil microbiológico (*Staphylococcus coagulasa* negativo meticilín-resistente el más frecuente durante el primer año tras la intervención y *Streptococcus viridans* después), analiza las complicaciones y los desenlaces tras el tratamiento. El único factor de riesgo de mortalidad hospitalaria que se encontró fue el absceso perianular; las cifras de mortalidad quirúrgica fueron del 46% para la urgente y del 25% para la electiva. La mortalidad en los pacientes no intervenidos fue del 45%, sin diferencias en los tratados quirúrgicamente.

Parece, pues, que poco ha conseguido avanzar el tratamiento de esta devastadora complicación. Estudios como éste sirven para plasmar la realidad y, a partir de la misma, esforzarse en aplicar las terapias más apropiadas, en el momento debido y con la mayor intensidad posible.



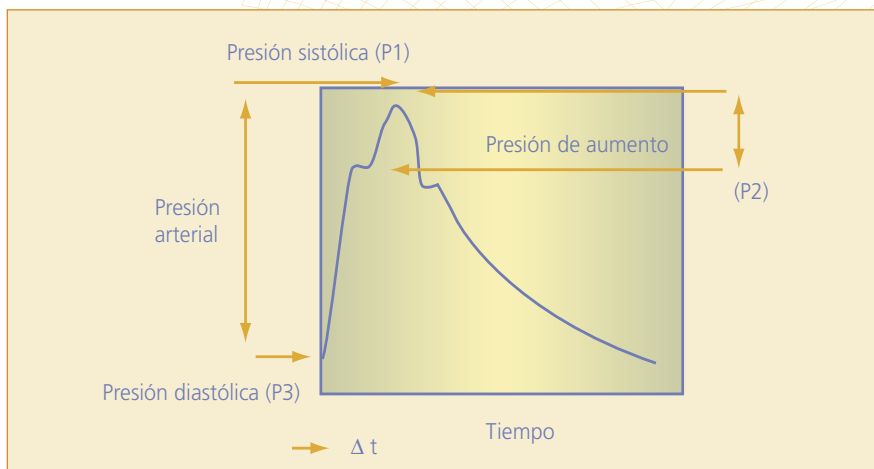
# Fondo de imágenes

Las imágenes más relevantes presentadas en cada número quedan incorporadas a un fondo de libre disposición de los colegas que deseen copiarlas y utilizarlas. Pueden obtenerlas en la dirección electrónica: [www.sechta.org](http://www.sechta.org)



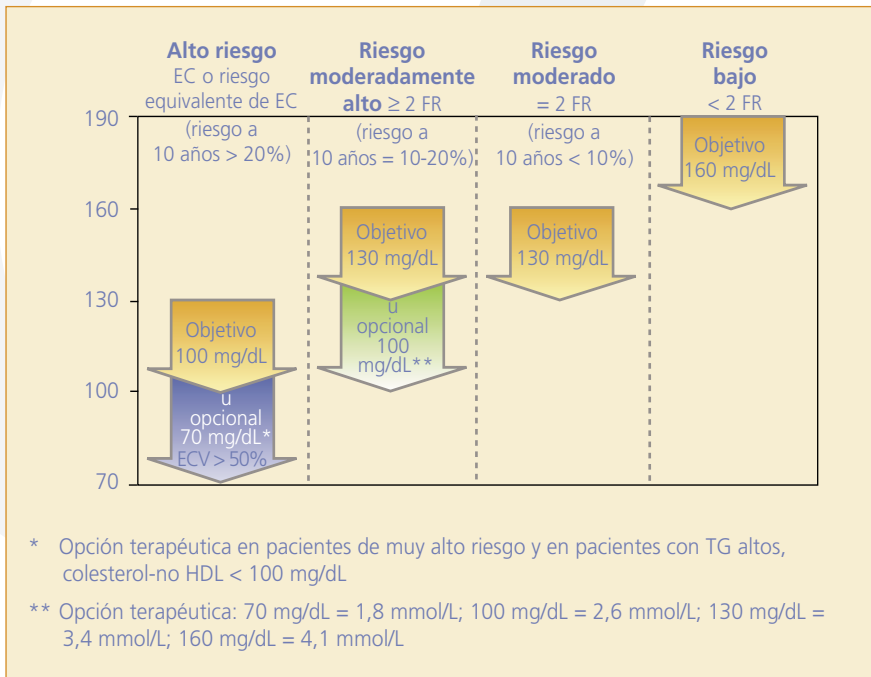
Elección del tratamiento en hipertensos de nuevo diagnóstico. *NICE Guidelines*

*NICE Guidelines 2006*

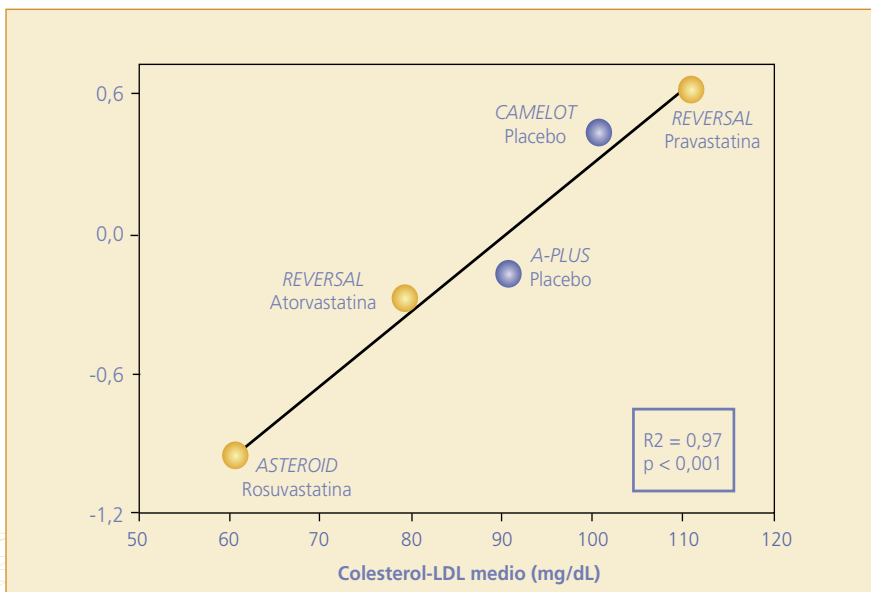


Presión central

Lauren S, et al. Documento de consenso ESC sobre valoración de la rigidez arterial. Aspectos metodológicos y aplicaciones clínicas. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.

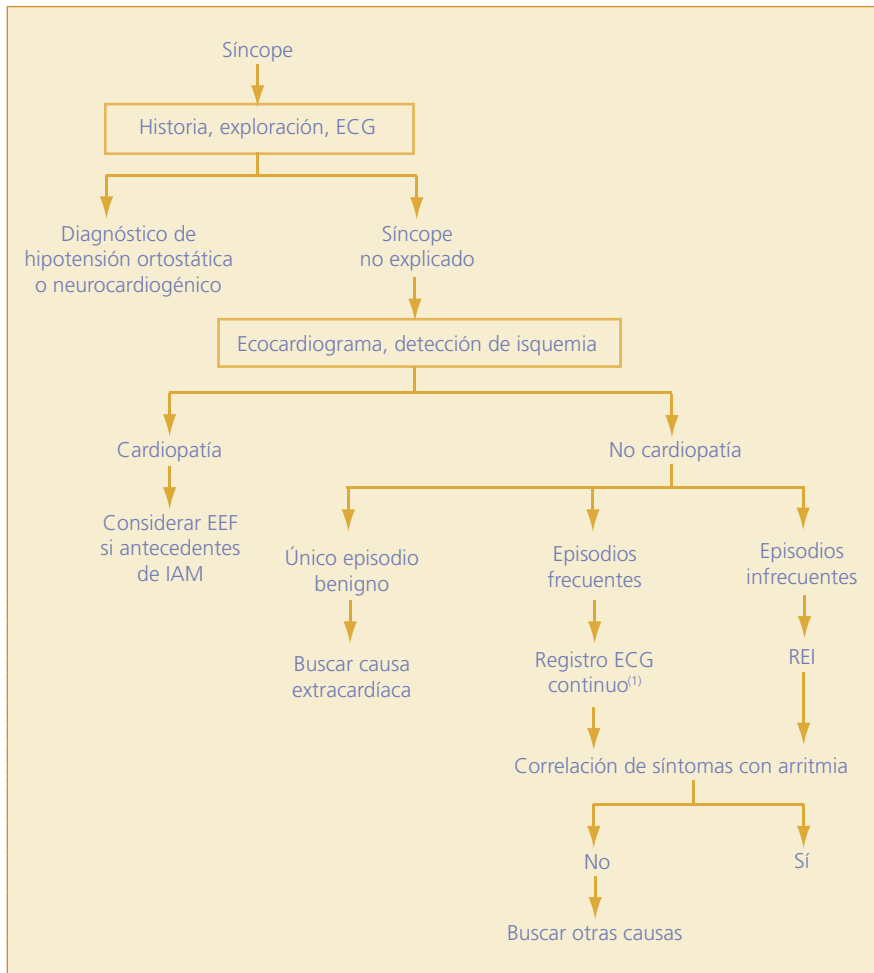


**NCEP ATP III. Objetivos colesterol-LDL (modificaciones propuestas en 2006)**



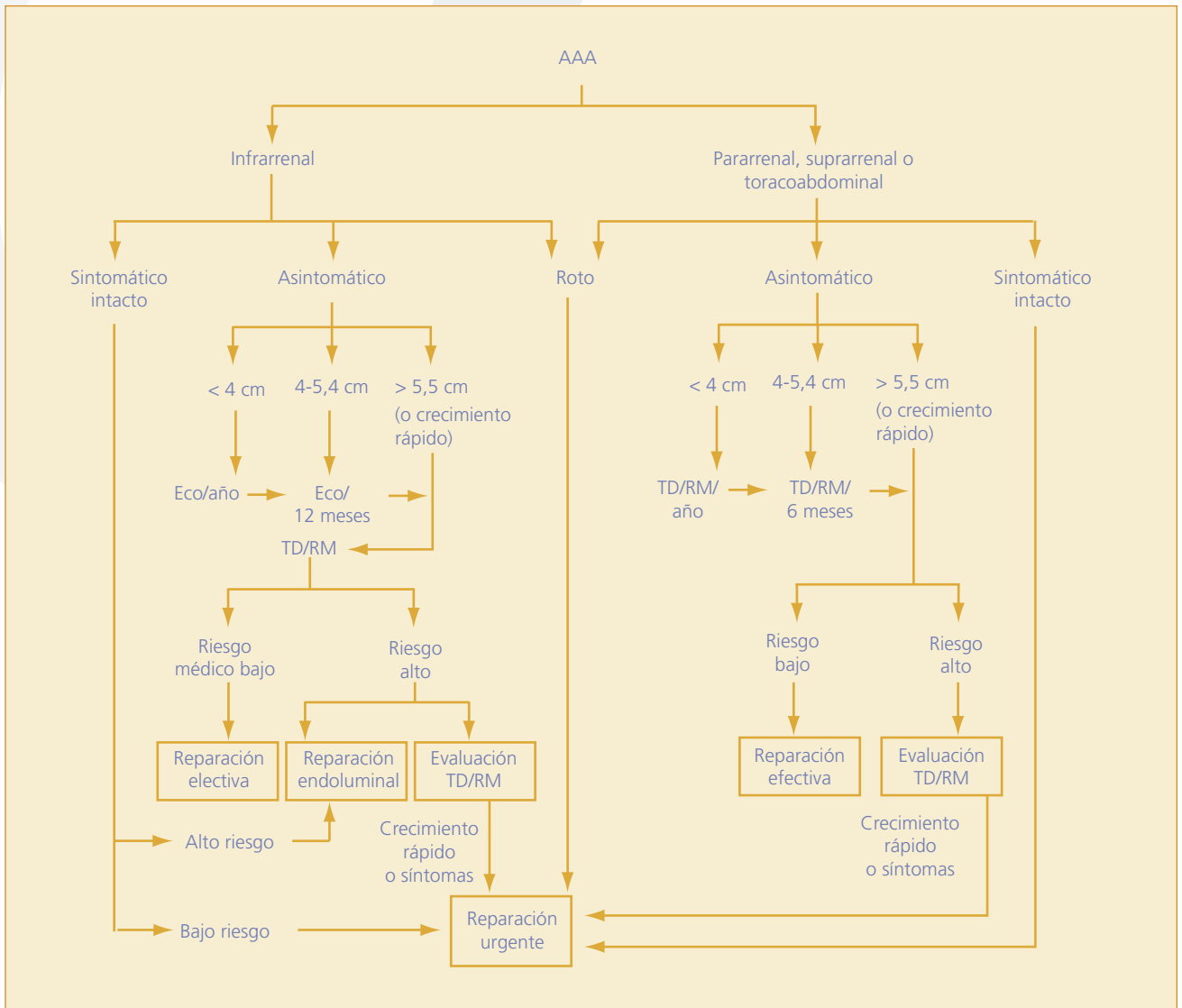
**Cambio en colesterol-LDL y en volumen de aterosclerosis coronaria**

Nissen SE, et al. *JAMA* 2006; 0: 295.13.jpc60002-10



Algoritmo de diagnóstico general del síncope

(1) Holter, monitor de eventos o REI, según se precise  
**ECG:** electrocardiograma;  
**EEF:** estudio electrofisiológico;  
**IAM:** infarto agudo de miocardio;  
**REI:** registrador de eventos implantado



Esquema del tratamiento de los aneurismas de aorta abdominal

AAA: aneurisma de aorta abdominal; RM: resonancia magnética; TD: tomografía digital

## Individuos en riesgo de vasculopatía aterosclerótica de extremidades inferiores

- Edad < 50 años con diabetes y otro factor de riesgo vascular
- Edad = 50-69 años e historia de tabaquismo o diabetes
- Edad > 70 años
- Síntomas sugestivos de claudicación
- Alteraciones de los pulsos distales en la palpación
- Enfermedad aterosclerótica coronaria, carotídea o renal conocida



Resumen de las indicaciones en la isquemia crítica de la extremidad

Terapia	Indicación
Pentoxifilina parenteral	II,B
Prostaglandina E-1 o iloprost parenteral	IIb,A
Iloprost oral	III,B
Factores de crecimiento angiogénico	IIb,C
Angioplastia	I,B-C <sup>(1)</sup>
Trombólisis	I,A <sup>(2)</sup>
Trombectomía	IIa,B
Cirugía	I,B

<sup>(1)</sup> Según localización y gravedad de la afectación anatómica

<sup>(2)</sup> Menos de 14 días de duración

Recomendaciones de emprender estudios para identificar la estenosis de arteria renal significativa

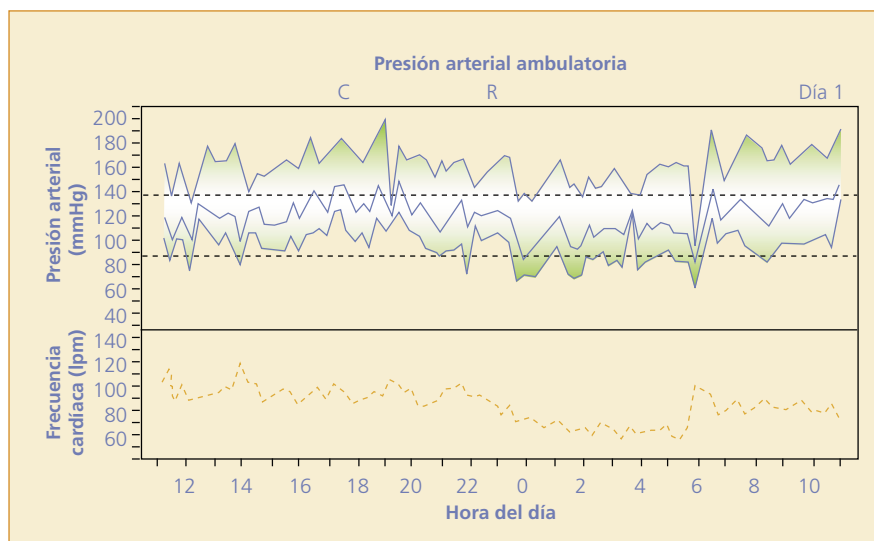
Escenario clínico	Grado de recomendación
Comienzo de HTA antes de los 30 años	I,B
Comienzo de HTA grave tras los 55 años	I,B
HTA acelerada (empeoramiento brusco y persistente)	I,C
HTA resistente (no se consigue objetivo con dosis adecuadas de 3 fármacos, incluido diurético)	I,C
HTA maligna (lesión orgánica aguda)	I,C
Empeoramiento de la función renal tras IECA	I,B
Asimetría renal (> 1,5 cm)	I,B
Edema pulmonar inexplicado	I,B
Insuficiencia renal inexplicada	IIa,B

HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

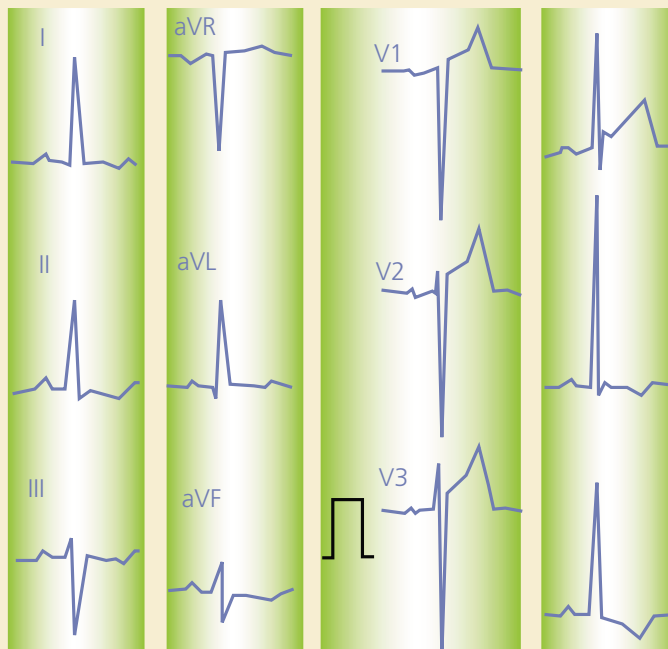
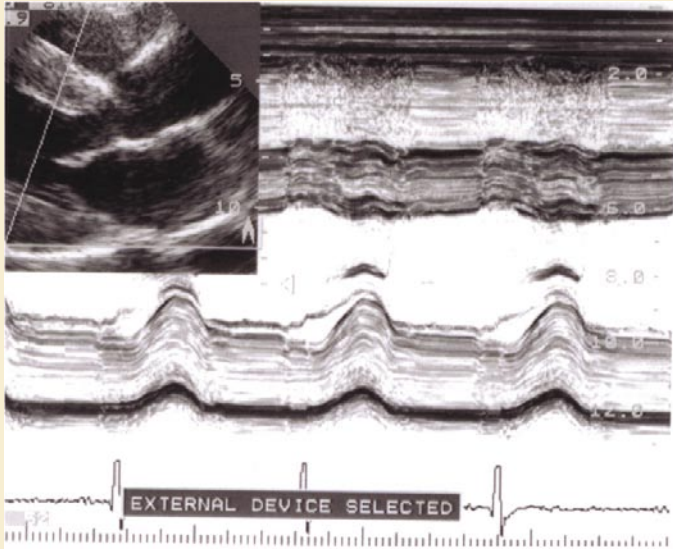
## Aplicaciones de la revascularización en la estenosis de arteria renal hemodinámicamente significativa

Escenario	Indicación	Grado
Asintomática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EAR bilateral</li> <li>• EAR de riñón único viable</li> </ul>	IIb,C IIb,C
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acelerada, resistente, maligna, atrofia renal, intolerancia a los fármacos</li> </ul>	IIa,B
Preservar función renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC progresiva en EAR bilateral o de riñón único funcionante</li> <li>• IR crónica y EAR unilateral</li> </ul>	IIa,B IIb,C
Insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IC o EAP recidivantes o inexplicados</li> </ul>	I,B
Angina estable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EAR y angina inestable</li> </ul>	IIa,B

EAP: edema agudo de pulmón; EAR: estenosis arterial renal; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica



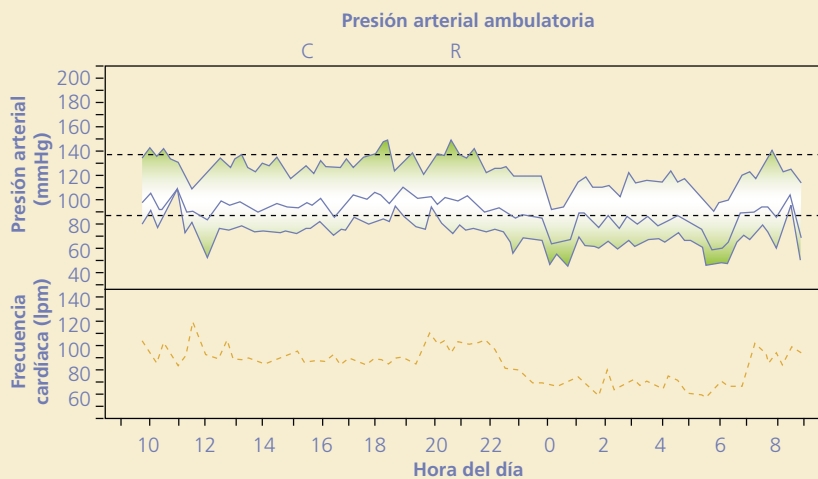
Monitorización ambulatoria de la presión arterial antes del ingreso



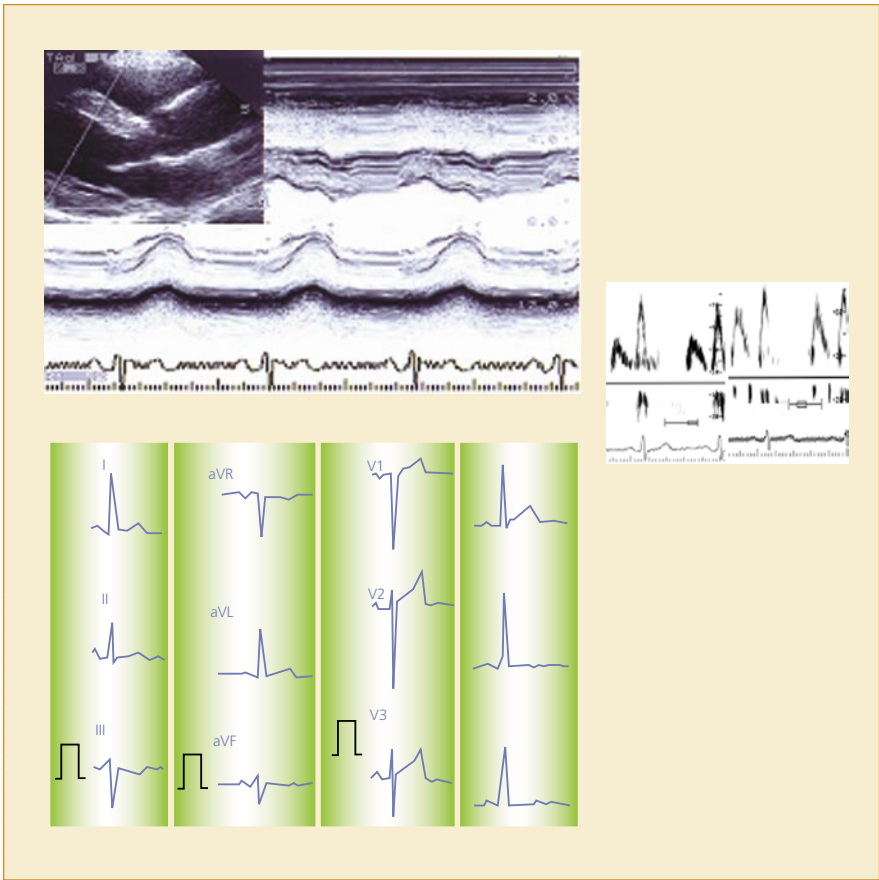
Ecocardiograma (arriba) y electrocardiograma (abajo) practicados al día siguiente del ingreso



Aortografía del paciente



Monitorización ambulatoria de la presión arterial tras la dilatación de la estenosis renal



Electrocardiograma (abajo) y ecocardiograma de control 2 años y medio después de la dilatación de la arteria renal

# Caso clínico

La publicación de casos clínicos paradigmáticos, curiosos o simplemente instructivos es un excelente método para transmitir conocimientos y mover a la reflexión. Para ello, en esta sección se presentará un caso clínico abierto que permita sopesar y entrenar la experiencia clínica, la observación cuidadosa y la ponderación informada de los lectores.

## Anamnesis

Varón de 72 años; fumador de 20 cigarrillos/día en los últimos 25 años; hipertenso de larga evolución con mal control de cifras de presión arterial, a pesar de tratamiento con una combinación a dosis fija de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y diurético tiazídico (por la mañana) asociado a un calcioantagonista dihidropiridínico (a mediodía). Acude al Servicio de Urgencias (SU) por disnea de esfuerzo progresiva en los 2 últimos meses, con empeoramiento brusco en las últimas 24 horas hasta hacerse de reposo.

## Exploración

Los datos exploratorios más relevantes a su ingreso en el SU son: disnea de reposo; subcianosis mucosa; estertores crepitantes diseminados que dificultan la auscultación cardíaca; dudoso cuarto ruido. Algunos otros datos exploratorios se resumen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Algunos valores biológicos del paciente

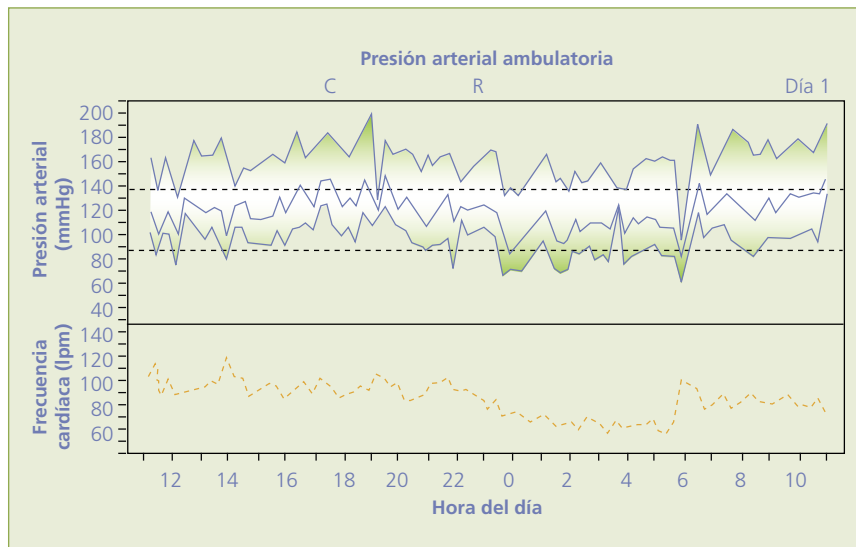
Parámetro	Valor
Presión arterial	202/112 mmHg
Frecuencia cardíaca	80 lpm
Índice de masa corporal	27,9 kg/m <sup>2</sup>
Colesterol	192 mg/dL
HDL	56 mg/dL
Glucemia	96 mg/dL
Creatinina	1,3 mg/dL
Potasemia	5,1 mEq/L
Filtrado glomerular estimado	55 mL/min
Albúmina en orina	190 mg/24 h

## Otras exploraciones

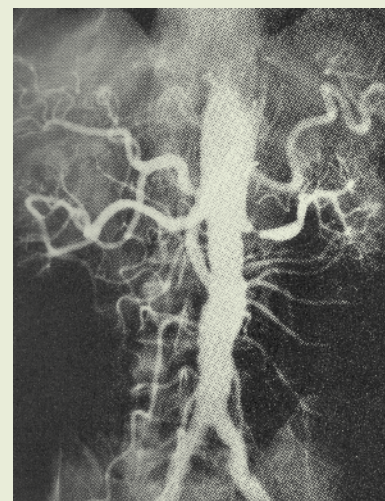
El paciente aporta el resultado de una monitorización ambulatoria de la presión arterial (**Figura 1**) en la que se aprecia hipertensión arterial sostenida (diurna y nocturna) aunque con descenso nocturno.

## Tratamiento y evolución hospitalaria

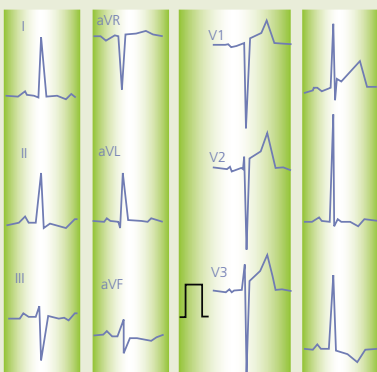
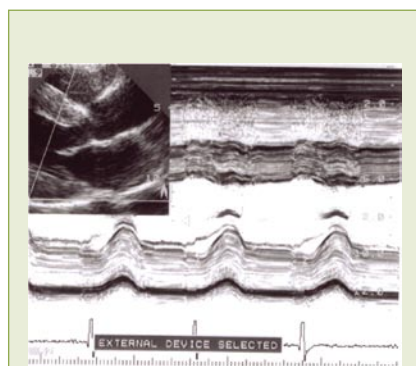
Tras oxigenoterapia, furosemida y nitroglicerina i.v. y mantenimiento del IECA oral la presión arterial se redujo a 165/95 mmHg, la frecuencia a 70 lpm y mejoró la disnea.



**Figura 1.** Monitorización ambulatoria de la presión arterial antes del ingreso.



**Figura 3.** Aortografía del paciente.



**Figura 2.** Ecocardiograma (arriba) y electrocardiograma (abajo) practicados al día siguiente del ingreso.

El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma practicados al día siguiente del ingreso se muestran en la **Figura 2**. En el ECG se encontró hipertrofia ventricular izquierda con patrón de sobrecarga. En el ecocardiograma, además de hipertrofia concéntrica (espesor del tabique interventricular de 15 mm y de la pared posterior ventricular izquierda de 14 mm), se aprecia dilatación auricular izquierda (diámetro: 48 mm), función sistólica (fracción de eyección: 0,68) y diámetros del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico: 53 mm y telesistólico: 38 mm) normales y un patrón Doppler de flujo transmitral compatible con disfunción diastólica (alteración mixta de la relajación y de la distensibilidad).

La persistencia de presiones arteriales elevadas durante el ingreso indicó evaluación completa. En el estudio ecocardiográfico abdominal se apreció reducción del tamaño del riñón izquierdo y mediante análisis Doppler del flujo se objetivaron datos sugestivos de estenosis de la arteria renal.

Con la sospecha diagnóstica de hipertensión vasculorrenal se llevó a cabo un estudio angiográfico en el que se apreció estenosis crítica de la arteria renal izquierda y signos de aterosclerosis aórtica (**Figura 3**).

Se procedió a dilatación y liberación de una endoprótesis en la zona estenótica con excelente resultado angiográfico y buen flujo renal distal.

## Diagnósticos

Hipertensión arterial secundaria de causa vasculorrenal con control inadecuado; cardiopatía hipertensiva (V2 IO AO); disfunción diastólica ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca en grado funcional (NYHA) IV; disfunción renal ligera.

## Evolución

A los 5 días de la dilatación de la arteria renal y con el paciente práctica-

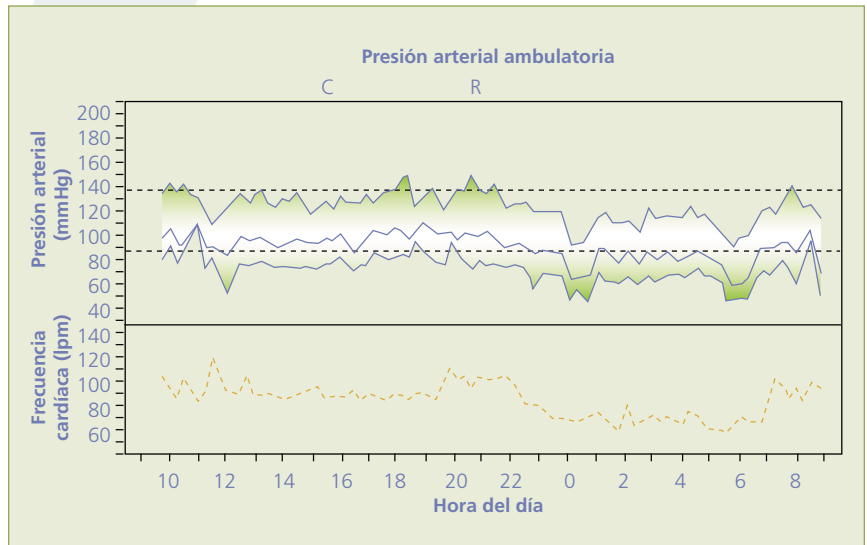
mente asintomático se objetivó buen control de presión arterial. En la monitorización ambulatoria de la presión arterial llevada a cabo durante el ingreso del paciente (Figura 4), se apreció buen control de presión diurna y nocturna. Se observó ligera mejoría de los parámetros de la función renal (creatinina plasmática: 1,1 mg/dL, con filtrado glomerular estimado de 75 mL/min).

Al alta hospitalaria se indicó una combinación de aspirina y clopidogrel (este antiagregante plaquetario por 3 meses) y una estrategia de tratamiento antihipertensivo con enalapril (40 mg) asociado a una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg) y un betabloqueante (nebivolol 2,5 mg de inicio).

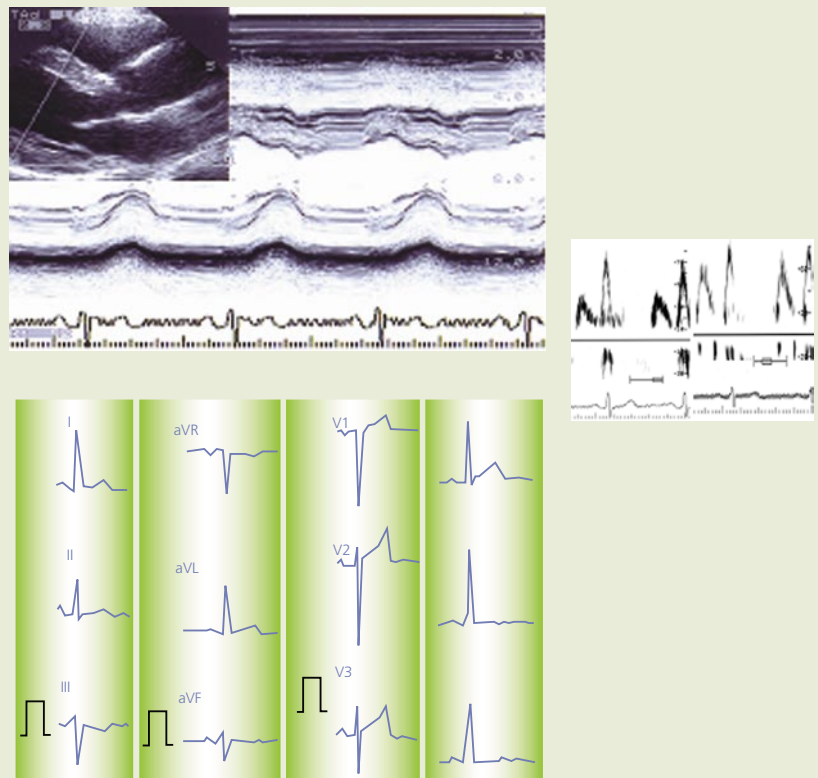
El paciente se mantuvo clínicamente estable, llevando a cabo una actividad física regular adaptada a su condición física sin disnea significativa. Los controles periódicos de presión arterial llevados a cabo por su médico de asistencia primaria se mantuvieron dentro de la normalidad. Una nueva monitorización ambulatoria de la presión constató la persistencia del buen control tanto diurno como nocturno, con conservación del patrón de descenso nocturno, manteniéndose el tratamiento antihipertensivo prescrito al alta hospitalaria.

La analítica de sangre mostraba estabilización de la mejoría de la función renal, sin alteraciones significativas. En orina persistía microalbuminuria ligera (40 mg/24 h), aunque con reducción significativa respecto a la que presentaba durante la hospitalización.

En el ECG llevado a cabo casi 3 años después del ingreso se aprecia, en comparación con el inicial, una marcada regresión de los parámetros de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (reducción de los voltajes del QRS y tendencia a la



**Figura 4.** Monitorización ambulatoria de la presión arterial tras la dilatación de la estenosis renal.



**Figura 5.** Electrocardiograma (abajo) y ecocardiograma de control 2 años y medio después de la dilatación de la arteria renal.



normalización de las alteraciones de la repolarización). Estos hallazgos se confirman en el estudio ecocardiográfico-Doppler: se observa una marcada regresión de la HVI y de la dilatación auricular izquierda, con persistencia de una función sistólica ventricular izquierda normal; por otro lado, mediante Doppler transmitral se aprecia mejoría de los parámetros de alteración de la relajación y distensibilidad (**Figura 5**).

---

## Conclusiones

En un paciente con hipertensión arterial refractaria (definida como cifras elevadas de presión en tratamiento con tres fármacos antihipertensivos, uno de los cuales es diurético) que además se presenta con un episodio de edema agudo de pulmón que coincide con una marcada elevación tensional, deben descartarse causas secundarias de la hipertensión y, en especial, patología vasculorenal.

En el paciente que presentamos la dilatación de la estenosis renal fue clave para su estabilización clínica. Por otro lado, el caso ilustra la posibilidad de regresión del daño orgánico en la hipertensión.

La regresión de las alteraciones cardíacas y renales se asocia en primer lugar al buen control de la presión. El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina y del sistema simpatoadrenérgico debe contemplarse como prioritario en la estrategia terapéutica de estos pacientes.

# Sumario

## del próximo número



9

- Evidencia científica y práctica clínica

- Resultados de los ensayos clínicos recientes en patología cardiovascular. Implicaciones para la práctica clínica (II)

- Nuevas guías de práctica clínica

- Tratamiento de la angina estable 2006 (Sociedad Europea de Cardiología)
- Directrices de manejo de la diabetes 2007 (American Diabetes Association)
- Tratamiento de las valvulopatías (ACC/AHA)



**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Ixiaplus® Plus 20 mg /12,5 mg comprimidos recubiertos con película. Ixiaplus® Plus 20 mg /25 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película de Ixiaplus Plus 20 mg /12,5 mg contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película de Ixiaplus Plus 20 mg /25 mg contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida. Excipientes: Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: talco, hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro (III) amarillo (E 172), óxido de hierro (III) rojo (E 172). **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Ixiaplus Plus 20 mg /12,5 mg: comprimidos recubiertos con película, amarillo-rojizos, redondos, con la inscripción C22 en un lado. Ixiaplus Plus 20 mg /25 mg: comprimidos recubiertos con película, rosáceos, redondos, con la inscripción C24 en un lado. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación a dosis fija de Ixiaplus Plus está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración. Adultos.** Ixiaplus Plus no está indicado como terapia inicial, debe utilizarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 20 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia. Ixiaplus Plus se administra una vez al día con o sin alimentos. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con 20 mg de olmesartán medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartán medoxomilo se alcanza a las 8 semanas del inicio de la terapia. Se recomienda la titulación de los componentes individuales. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis óptima de 20 mg de la monoterapia con olmesartán medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartán medoxomilo / 12,5 mg de hidroclorotiazida. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartán /12,5 mg de hidroclorotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartán /25 mg de hidroclorotiazida. En la combinación no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida. **Ancianos.** En pacientes ancianos se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. **Insuficiencia renal.** Cuando Ixiaplus Plus se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Ixiaplus Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección "Contraindicaciones"). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda el uso de Ixiaplus Plus en pacientes con insuficiencia hepática, dado que sólo se dispone de experiencia limitada con olmesartán medoxomilo en este grupo de pacientes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Niños y adolescentes.** Dado que la seguridad y eficacia de la administración de Ixiaplus Plus no se ha establecido en niños, no se recomienda el tratamiento en menores de 18 años. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida) (ver listado de excipientes en sección "Composición cualitativa y cuantitativa"). Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Hipokalemia refractoria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática. Insuficiencia hepática severa, colestasis y trastornos obstructivos biliares. Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección "Embarazo y lactancia"). Lactancia (ver sección "Embarazo y lactancia"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Depleción de volumen intravascular: Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar Ixiaplus Plus. Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda... Hipertensión renovascular: El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Ixiaplus Plus no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección "Contraindicaciones"). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq$  30 ml/min < 60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Ixiaplus Plus se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azotemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una

insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético. No se dispone de experiencia en la administración de Ixiaplus Plus a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente. **Insuficiencia hepática:** Actualmente la experiencia en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada es limitada, y no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, el uso de Ixiaplus Plus no se recomienda en este grupo de pacientes (ver sección "Posología y forma de administración"). El uso de Ixiaplus Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, colestasis y obstrucción biliar (ver sección "Contraindicaciones"). Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva: Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. **Aldesteronismo primario:** Los pacientes con aldesteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ixiaplus Plus en dichos pacientes. **Efectos metabólicos y endocrinos:** El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antihipertensivos orales en pacientes diabéticos (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes. **Desequilibrio electrolítico:** Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos (ver sección "Reacciones adversas"). El riesgo de hipokalemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Por el contrario, se puede producir hiperkalemia, debido al antagonismo de los receptores de angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Ixiaplus Plus, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de Ixiaplus Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia. Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas. **Litio:** Al igual que con otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiazidas en combinación, no se recomienda el uso concomitante de Ixiaplus Plus y litio (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Diferencias étnicas:** Al igual que ocurre con los otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Test antidopaje:** Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje. **Otros:** En arteriosclerosis, en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica siempre hay un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial pueda provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos. Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida: **Uso concomitante no recomendado. Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio

puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ixiaplus Plus y litio (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución. Baciofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica. **Uso concomitante a tener en cuenta. Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo. **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de Ixiaplus Plus puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática. **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo:** **Uso concomitante no recomendado. Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo: heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Ixiaplus Plus, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. **Información adicional.** Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). **Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.** La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. **Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450:** 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o tuvo un efecto mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas. **Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:** **Uso concomitante no recomendado. Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipokalemia (por ejemplo: otros diuréticos kalúreticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante. **Uso concomitante con precaución Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustarse convenientemente la dosis. **Resinas (Colestiramina y colestipol):** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. **Glucósidos digitálicos:** La hipokalemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos. **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Ixiaplus Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipokalemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular): -Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida). -Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). -Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). -Otros (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difenamil, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamida, sparfloxacin, terfenadina, vincamina i.v.) Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida. **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperidino):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico. **Antihipertensivos orales e insulina:** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antihipertensivo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida. **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas. **Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido. **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota**

(probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol. Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores. Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. Metildopa: Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa. Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota. Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina. **Embarazo y lactancia.** Embarazo (ver sección "Contraindicaciones"): Como precaución, Ixia Plus no se debe utilizar durante el primer trimestre de embarazo. Antes de planificar un embarazo se debe cambiar a un tratamiento alternativo apropiado. En caso de embarazo, el tratamiento con Ixia Plus debe interrumpirse lo antes posible. El uso de Ixia Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección "Contraindicaciones"). No se dispone de experiencia sobre el uso de Ixia Plus en mujeres embarazadas. Estudios en animales con la combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida no indicaron efectos teratogénicos; sin embargo, mostraron fetotoxicidad. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar lesiones fetales y neonatales (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, crecimiento intrauterino retardado) e incluso la muerte. También se notificaron casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contractura de las extremidades. Los estudios experimentales en animales con olmesartán medoxomilo han mostrado que el daño renal se puede producir en la última fase fetal y en la neonatal. El mecanismo es probablemente un resultado de las acciones farmacológicas sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hidroclorotiazida puede reducir el volumen de plasma y el flujo sanguíneo uteroplacentario. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en la sangre del cordón. Pueden producir desequilibrios electrolíticos fetales y posiblemente otras reacciones que se han observado en adultos. Se han notificado casos de trombocitopenia en recién nacidos e ictericia fetal o neonatal después del tratamiento de las madres con tiazidas. En caso de exposición a Ixia Plus a partir del segundo trimestre del embarazo, deberá procederse a un estudio del cráneo y de la función renal fetal mediante ecografía. Lactancia. (ver sección "Contraindicaciones"): Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. Las tiazidas pasan a la leche materna y pueden inhibir la secreción de leche. Por tanto, el uso de Ixia Plus está contraindicado durante la lactancia materna (ver sección "Contraindicaciones"). Deberá decidirse si interrumpir la lactancia materna o el medicamento, teniendo en cuenta la necesidad del medicamento para la madre. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga. **Reacciones adversas.** Combinaciones a dosis fija: En los ensayos clínicos con 1.155 pacientes tratados con la combinación de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en dosis de 20 mg/12,5 mg o 20 mg/25 mg, y en 466 pacientes tratados con placebo hasta 21 meses, la frecuencia global de reacciones adversas con la terapia de combinación olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. Las interrupciones debidas a reacciones adversas también fueron similares para olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg - 20 mg/25 mg (2%) y placebo (3%). La frecuencia global de reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida frente a placebo pareció no estar relacionada con la edad (<65 años frente a ≥65 años), sexo o raza, si bien la frecuencia de aparición de mareo fue algo superior en los pacientes con edad mayor o igual a 75 años. La reacción adversa más frecuente con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg - 20 mg/25 mg, y la única reacción adversa cuya frecuencia superó a la de placebo, al menos en el 1%, fue mareo (2,6% olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg - 20 mg/25 mg y 1,3% en placebo). Las reacciones adversas de potencial relevancia clínica se clasifican a continuación según los Grupos Sistémicos y se ordenan por convenio según su frecuencia: frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes: hiperuricemia, hipertriglicidemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: mareo. Poco frecuentes: síncope. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: palpitaciones. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: rash, ecema. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: fatiga. Poco frecuentes: debilidad. **Exploraciones complementarias:** Poco frecuentes: disminución de potasio en sangre, aumento de potasio en sangre, aumento de calcio en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de lípidos en sangre. **Parámetros de laboratorio.** En los ensayos clínicos, los cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio, raramente estuvieron asociados con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida. Durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida se observaron pequeños aumentos de los valores medios de ácido úrico, de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina, y pequeñas

disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito. Información adicional sobre los componentes individuales: Las reacciones adversas previamente notificadas con cada uno de los componentes individuales pueden ser reacciones adversas potenciales con Ixia Plus, incluso si no se observan en los ensayos clínicos con este producto. Olmesartán medoxomilo: Experiencia de comercialización. Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante la fase de post-comercialización. Estas se clasifican según los Grupos Sistémicos y se ordenan por convenio según su frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000) incluyendo las notificaciones aisladas. Ensayos clínicos. En los estudios en monoterapia doble ciego controlados con placebo, la incidencia general de acontecimientos adversos fue similar con olmesartán medoxomilo y con placebo. En los estudios en monoterapia controlados con placebo, el mareo fue la única reacción adversa relacionada inequívocamente con el tratamiento (incidencia del 2,5% con olmesartán medoxomilo y del 0,9% con placebo). En el caso de tratamiento prolongado (2 años), la incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos con olmesartán medoxomilo 10 - 20 mg al día fue del 3,7%. Los acontecimientos adversos siguientes han sido descritos en todos los ensayos clínicos realizados con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos controlados tanto con principio activo como con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo. Estos acontecimientos se clasifican por órganos y sistemas y se ordenan según su frecuencia tal y como se ha descrito anteriormente. **Trastornos del sistema nervioso central:** Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: vértigo. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuentes: angina de pecho. Raras: hipotensión. **Trastornos del sistema respiratorio:** Frecuentes: bronquitis, tos, faringitis, rinitis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, náuseas. **Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:** Poco frecuentes: rash. **Trastornos musculoesqueléticos:** Frecuentes: artritis, dolor de espalda, dolor óseo. **Trastornos del sistema urinario:** Frecuentes: hematuria, infección del tracto urinario. **Trastornos generales:** Frecuentes: dolor torácico, fatiga, síntomas gripales, edema periférico, dolor. **Parámetros de laboratorio.** En los estudios de monoterapia controlados frente a placebo, se observó una incidencia algo mayor de hipertriglicidemia (2,0% frente a 1,1%) y de creatinfosfocinasa elevada (1,3% frente a 0,7%) en el grupo de olmesartán medoxomilo comparado con el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos de laboratorio descritos en todos los ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos no controlados con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo, fueron: **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Frecuentes: aumento de creatinfosfocinasa, hipertriglicidemia, hiperuricemia. Raras: hiperkalemia. **Trastornos hepato biliares:** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas. **Hidroclorotiazida:** Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo cual puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los acontecimientos adversos con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen: Infecciones e infestaciones: Raras: sialadenitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Raras: leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipomagnesemia, hipocloremia, hipokalemia e hipercalcemia), aumento de colesterol y triglicéridos. Poco frecuentes: anorexia. **Trastornos psiquiátricos:** Raras: agitación, depresión, alteraciones del sueño, apatía. **Trastornos del sistema nervioso central:** Frecuentes: mareo, confusión. Poco frecuentes: pérdida de apetito. Raras: parestesia, convulsiones. **Trastornos oculares:** Raras: xantopsia, visión borrosa transitoria, disminución de lagrimeo. **Trastornos del oído y del laberinto:** Frecuentes: vértigo. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuentes: hipotensión ortostática. Raras: arritmias cardíacas, angitis necrosantes (vasculitis, vasculitis cutánea), trombosis, embolia. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Raras: disnea (incluyendo neumonía intersticial y edema pulmonar). **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: irritación gástrica, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, meteorismo y dolor abdominal. Raras: pancreatitis. **Muy raras:** íleo paralítico. **Trastornos hepato biliares:** Raras: ictericia (colestasis intrahepática), colecistitis aguda. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria. Raras: reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raras: espasmo muscular, debilidad muscular, paresia. **Trastornos renales y urinarios:** Raras: disfunción renal, aumento en suero de sustancias que son de excreción renal (creatinina, urea), nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Raras: disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: debilidad, cefalea y fatiga. Raras: fiebre. **Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Ixia Plus. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrará rápidamente suplementos de sal y líquidos. Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y

síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Incompatibilidades. No aplicable. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación. No se requieren instrucciones especiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A. 1, Avenue de la Gare L-1611 Luxemburgo. **Comercializado por:** LABORATORIOS MENARINI, S.A. Alfonso XII, 587 - 08918 Badalona (Barcelona) España. Bajo licencia de DALICHI SANKYO, Europe. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2006. **PRESENTACIONES Y PVP.** Envase de 28 comprimidos recubiertos con película. Ixia® Plus 20 mg/12,5 mg; PVP/iva 24,82 €. Ixia® Plus 20 mg/25 mg; PVP/iva 24,82 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica.

Grupos Sistémicos	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Tos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, rash Afecciones alérgicas, tales como edema angioneurótico, dermatitis alérgica, edema facial y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, mialgia
Trastornos renales y urinarios (ver también Exploraciones complementarias)	Fallo renal agudo e insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, letargia, malestar general
Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función renal, tales como aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre Aumento de enzimas hepáticas



GRUPO  
**MENARINI**  
www.menarini.es