

# *Insuficiencia Cardiaca al día*

▶ La estructura y la función miocárdicas difieren en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica o diastólica

▶ Anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de inicio ingresados por descompensación aguda

▶ Asociación del *Heart Failure Score* con la mortalidad y los ingresos por insuficiencia cardiaca en los pacientes ancianos: enseñanzas desde el *Mode Selection Trial (MOST)*

▶ Matices en la interpretación de los niveles de BNP (2): BNP en pacientes disneicos sin IC

▶ La hipotensión extrema y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. ¿Hasta donde debemos bajar la tensión arterial?

© De los textos: los autores, 2007



Coordinación editorial:  
Jarpyo Editores  
Antonio López Aguado, 4  
28029 Madrid  
e-mail: [editorial@jarpyo.es](mailto:editorial@jarpyo.es)  
[www.jarpyo.es](http://www.jarpyo.es)

*Insuficiencia cardiaca al día* está patrocinado por Laboratorios Menarini, S.A.

Depósito Legal:  
SVR: 42/05-R-CM  
ISSN: 1885-3803

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

**E**

n este número, nuevamente, hemos intentado seleccionar unos cuantos artículos que hacen referencia a diferentes aspectos de la enfermedad que nos ocupa, intentando, así, facilitar la labor del médico que trata insuficiencia cardíaca (IC).

En cuanto a la etiopatogenia, cada vez se habla más de los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar en el cardiomiocito. En este número, Juan Pérez nos comenta un artículo en el que se estudiaron estos cambios, la conclusión es que en IC hay unos procesos fisiopatológicamente diferentes, que comparten unos síntomas comunes.

Francesc Formiga nos comenta un artículo sobre la importancia de las escalas clínicas en el pronóstico de la IC, con 2 conclusiones claras; quizás el pronóstico de la IC no se ha valorado de forma global ya que en muchos estudios no se incluyen los pacientes hasta que ingresan y, por otra parte, los signos y síntomas clínicos son importantes como predictores de mortalidad.

En cuanto a la determinación de BNP, nuevamente Juan Pérez nos comenta un artículo sobre el valor que tiene en pacientes disneicos sin IC; lógicamente la conclusión es que constituye una herramienta útil pero no se puede separar de la clínica.

¿Qué significado tiene la anemia en pacientes que ingresan por descompensación aguda de IC? A esta pregunta intentan contestar nuestro compañero Francesc Formiga y sus colaboradores, Jesús Díez nos comenta éste y diferentes artículos realizados en nuestro país sobre anemia y pronóstico de IC, y, como sabéis, el grupo tiene en marcha el estudio GESAIC, que esperamos aporte más evidencias sobre las consecuencias de la anemia en la IC.

Por último, hemos escogido un interesante artículo que nos habla del significado de la hipotensión en IC; los autores encuentran una correlación, significativa y no lineal, de hipotensión y mal pronóstico. Por ello y, dado que es un estudio retrospectivo, los autores proponen nuevos estudios. Como sabéis, nuestro grupo próximamente pondrá en marcha una línea de estudios sobre TA e IC.

Esperamos que sea de vuestro interés.

**Pedro Conthe**  
Director de IC al día

**Miguel Camafort**  
Co-director de IC al día

**Director:** Dr. Pedro Conthe. **Co-director:** Dr. Miguel Camafort

**Comite Editorial:** Dra. Blanca Pinilla, Dr. Manuel Montero, Dr. Jordi Forteza-Rey, Dr. Jordi Casademont, Dr. José María Lobos, Dr. J Luis Palma, Dra. Ángeles Alonso, Dr. Vicente Bertomeu, Dr. JM<sup>a</sup> Cepeda, Dr. Juan I Pérez Calvo, Dr. Francesc Formiga, Dr. Bernardino Roca, Dr. Javier García Alegría, Dr. Alfredo Michán, Dr. Manuel Méndez

## La estructura y la función miocárdicas difieren en la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica o diastólica

### Myocardial Structure and Function Differ in Systolic and Diastolic Heart Failure

Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. *Circulation* 2006;113:1966-1973.

#### Resumen

Para corroborar las diferencias clínicas existentes en la insuficiencia cardíaca (IC), entre pacientes con disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI), se compararon la estructura y función de muestras de biopsia endomiocárdica de VI de pacientes con un tipo u otro de disfunción ventricular.

**Métodos y resultados:** se clasificaron los pacientes, hospitalizados por IC, en dos grupos: insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica (ICS) (N= 22; FE  $34 \pm 2\%$ ) e insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica (ICD) (N= 22; FE  $62 \pm 2\%$ ). Fueron excluidos quienes tuvieran evidencia de enfermedad coronaria o signos de infiltración o inflamación en las muestras de biopsia.

Las muestras se sometieron a un análisis morfohistométrico con microscopía óptica (MO) y microscopía electrónica (ME). Los miocardiocitos, individualizados y aislados se elongaron hasta una longitud de 2,2 micrómetros para medir la “fuerza pasiva”. Después se activaron con una solución que contenía calcio para medir la “fuerza total”.

El diámetro de los miocardiocitos fue de 20,3 micrómetros en los pacientes con ICD; y de 15,1 en los de ICS ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, la fracción de colágeno estaba igualmente elevada en ambos grupos. La densidad miofibrilar fue de 36 en la ICS y de 46 en la ICD ( $p < 0,001$ ). La “fuerza pasiva” fue de 7,1 kN/m<sup>2</sup> en la ICD y de 5,3 en la ICS ( $p < 0,01$ ); sin embargo, la fuerza total fue comparable. Tras la administración de proteína-quinasa A a los miocardiocitos la disminución de la “fuerza pasiva” fue mayor en la ICD que en la ICS ( $p < 0,01$ ).

**Conclusión:** la estructura y función del VI de pacientes con IC son diferentes según exista disfunción sistólica o dias-

tólica y esto se debe a distintas anomalías de los miocardiocitos. Estos hallazgos apoyan la separación clínica de los pacientes con IC y disfunción sistólica o diastólica ambas subyacentes.

#### COMENTARIO

La hipótesis que examina este artículo es ciertamente interesante y la metodología, muy compleja.

Partiendo de la base de que en la IC la FE puede ser normal o estar reducida, los autores se plantean si las IC sistólica y diastólica no representan dos fenotipos distintos del mismo síndrome, que no pueden distinguirse con certeza por los parámetros hemodinámicos habituales.

Para caracterizar mejor ambas situaciones se recurre a los análisis estructural y funcional del miocardio del VI, procedente de pacientes con ambos tipos de disfunción. El abordaje incluye, entre los aspectos estructurales, un análisis morfoométrico a niveles celular (MO) y subcelular (ME). Un análisis funcional de la fuerza contráctil estimulada por la elongación o por excitantes químicos, como el calcio. Finalmente, se contemplan aspectos morfofuncionales mediante el análisis electroforético de las isoformas de Titina.

Los resultados muestran anomalías claramente distintas entre ambas situaciones clínicas. Los cardiomiocitos procedentes de pacientes con disfunción diastólica tienen mayor diámetro; la densidad de miofibrillas es también mayor, así como la fuerza pasiva (desencadenada por la elongación) y la excitabilidad al calcio.

Algunos de los resultados son más atractivos que concluyentes y abren la puerta a hipótesis especulativas acerca del papel del intersticio en la fisiopatología de la IC. El

volumen de la fracción de colágeno se encontró elevado en ambos grupos de muestras, en una magnitud de orden similar. Pero, además, se halló una correlación lineal entre el volumen de colágeno y el diámetro de los cardiomiocitos. De este modo, si se estratificaban las muestras en función del volumen de la fracción de colágeno, el diámetro de los miocardiocitos era mayor cuanto mayor fuera la primera. Además, se mantenía la diferencia de diámetro entre las muestras procedentes de pacientes con disfunción diastólica o sistólica para cada grado de fracción colágeno. A nuestro juicio, este hallazgo sugiere un papel muy activo del intersticio miocárdico en la hipertrofia celular y sus consecuencias fisiopatológicas a largo plazo en la IC.

En un editorial reciente (DA Kass, *J Cardiac Fail*; 2005: 188) se sugería la clasificación de los pacientes con IC en tres categorías. Pacientes con disfunción sistólica pura o predominante (depresión de la función sistólica y dilatación del VI); pacientes con disfunción diastólica (restricción del llenado y aumento de las presiones de llenado) y un tercer

grupo, heterogéneo, con trastornos múltiples de los aparatos cardiocirculatorio y renal en los que coexistirían la rigidez vascular, un desacoplamiento entre el VI y el VD, la hipervolemia, etc., y en el que se requeriría un abordaje simultáneo de todos estos factores para su tratamiento. Este último grupo representa el paradigma clínico de los pacientes que vemos en nuestras salas de Medicina Interna, pues está básicamente formado por mujeres, obesas, hipertensas, diabéticas, con cierto grado de disfunción renal.

Cada vez parece más claro que la IC, tal y como la vemos en la clínica diaria, es la expresión sintomática de procesos fisiopatológicamente diferentes que comparten unos síntomas comunes. Es muy probable que la discriminación de ambos grupos de pacientes adquiera una importancia cada vez mayor en el futuro.

Juan I Pérez Calvo — Médico Internista

## Anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de inicio ingresados por descompensación aguda

### Anemia in new-onset congestive heart failure in patients admitted for acute decompensation

Formiga F, Chivite D, Castañer O, Manito N, Ramón JM, Pujol R.  
*Eur J Intern Med* 2006; 17: 179-184.

#### Fundamento

La anemia tiene un efecto perjudicial importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se investiga, en este estudio, la presencia, y las causas, de anemia en pacientes ingresados por primera vez por insuficiencia cardíaca congestiva. También se ha evaluado el valor pronóstico de la anemia.

#### Métodos

Se valora la presencia de anemia, que ha sido definida como concentración de hemoglobina inferior a 13 g/dl en varones y a 12 g/dl en mujeres. También se estudian la mortalidad y los reingresos hospitalarios en un año.

#### Resultados

Fueron incluidos 103 pacientes en el estudio. Su edad media era 78,5 años y el 53% eran mujeres. Los niveles medios de hemoglobina eran de 12,4 g/dl. 44 pacientes (43%) tenían anemia en el momento de ingreso en el hospital y, de ellos, 34 tenían verdadera anemia y 10, anemia espúrea causada por hemodilución. Los pacientes que tomaban inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina antes del ingreso tenían anemia más grave que los que no los tomaban ( $p < 0,01$ ). La presencia de anemia no estaba asociada con aumento en las tasas de mortalidad ( $p = 0,3$ ) o de reingresos ( $p = 0,1$ ) después de un año de seguimiento.

#### Conclusiones

La anemia es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca de inicio ingresados por descompensación aguda. Sin embargo, en esta pequeña cohorte, la presencia de

anemia no parece estar relacionada con un aumento en la mortalidad o los reingresos.

#### COMENTARIO

La existencia de anemia se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y de los reingresos hospitalarios en pacientes con IC, tanto en estudios retrospectivos<sup>1</sup> como en prospectivos<sup>2,3</sup>.

El estudio de Formiga et al ha sido realizado en Barcelona y no ha encontrado esta relación. Es un estudio prospectivo, con una muestra bien definida de pacientes en un momento similar de evolución de la enfermedad (primer ingreso hospitalario de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de inicio).

Otros estudios realizados en nuestro país han obtenido resultados diferentes. García de Casasola et al<sup>4</sup>, en Alcorcón, y Grigorian-Shamagian<sup>5</sup>, en Santiago de Compostela, encontraron una prevalencia de anemia del 39,9% y del 44,5% respectivamente, y un aumento de la mortalidad en los pacientes con anemia. Son estudios retrospectivos con resultados obtenidos de una base de datos. Formiga et al han observado una prevalencia similar (43%).

Existen varios interrogantes en relación con los estudios de anemia e IC en nuestro país:

1. Los tres estudios mencionados se han realizado en hospitales terciarios. Puede existir un sesgo de selección. ¿Serían los resultados similares en un hospital comarcal? ¿Obtendríamos la misma prevalencia en pacientes con IC no ingresados por descompensación aguda?

2. Los pacientes con IC y anemia tienen niveles superiores de creatinina o tasas menores de filtración glomerular. El efecto perjudicial de la anemia parece que está relacionado con el deterioro de la función renal. Los niveles de anemia más grave en pacientes que toman inhibidores de la ECA, que han observado Formiga et al, quizá pueden ser debidos al efecto nocivo de estos fármacos sobre la función renal de algunos enfermos.
3. El estudio que comento no tuvo en cuenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de los pacientes. ¿Es igual la prevalencia de anemia en la IC con FEVI baja que en la IC con FEVI preservada? El estudio realizado en Alorcón<sup>4</sup> tampoco tuvo en cuenta este dato. En el estudio de Santiago de Compostela<sup>5</sup> no se informa sobre la prevalencia de anemia en pacientes con FEVI normal y con FEVI baja aunque en ambos casos la anemia se asoció con una menor supervivencia. Ese estudio se realizó en un Servicio de Cardiología, el 59% de los pacientes son varones y la presencia de cardiopatía isquémica es mayor que en los otros estudios. Los pacientes atendidos en Medicina Interna no son superponibles, ya que son de mayor edad, con predominio de mujeres y de cardiopatía hipertensiva.
4. El estudio de Formiga et al se ha realizado en pacientes con IC de inicio y con ingreso hospitalario por descompensación, mientras que los estudios de Alorcón<sup>4</sup> y Santiago de Compostela<sup>5</sup> son en pacientes ingresados por IC sea o no sea de inicio. ¿Tiene este dato influencia en el pronóstico? Quizá la existencia de anemia no se asocia con mayor mortalidad al inicio de la enfermedad y sí en fases más avanzadas. Esto explicaría las diferencias entre los estudios.
5. Es posible que el tamaño muestral del estudio de Formiga et al sea insuficiente para demostrar diferencias en la mortalidad y los reingresos hospitalarios. Los resultados obtenidos en el seguimiento durante un año en la mortalidad (29% en pacientes con anemia frente a 19% en pacientes sin anemia) y los reingresos hospitalarios (45% frente al 32%) no son estadísticamente significativos pero sí clínicamente relevantes. Si se mantienen los porcentajes en una muestra de 309 pacientes (3 veces superior), las diferencias sí son estadísticamente significativas (el lector puede comprobarlo con un sencillo cálculo estadístico). También es posible que un año no sea tiempo lo suficientemente largo como para demostrar estas diferencias en pacientes con IC de inicio. Probablemente el estudio GESAIC, actual-

mente en marcha en unidades de Medicina Interna de toda España, que recoge un volumen mayor de pacientes, nos aclarará algunas de estas dudas.

En definitiva, se trata de un estudio que recalca la importancia de la anemia desde los primeros momentos de la IC. Es preciso recordar un artículo, previamente comentado<sup>6</sup> en este boletín que demostraba la importancia de la anemia incluso en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Todavía debemos esperar a estudios que avalen si la intervención precoz sobre la anemia cambia la evolución de la IC.

### Bibliografía

1. Ezekowitz JA, McAlister FE, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-225.
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1933-1939.
3. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114: 112-119.
4. García de Casasola G, Cárdenas Franco C, Vegas Serrano A, Hornmero Izquierdo MA, Guijarro Herráiz C, Zapatero Gaviria A. La anemia es un factor pronóstico de mortalidad en la insuficiencia cardíaca. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 271-274.
5. Grigorian-Shamagian L, Varela-Román A, Mazón-Ramos P, Pedreira-Pérez M, Rigueiro-Veloso P, González-Juanatey JR. Anemia como nuevo predictor de la mortalidad de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 647-652.
6. Das SR, Dries DL, Drazner MH, Yancy CW, Chae CU. Relation of lower hematocrit to progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure (from the Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 2005; 96: 827-831.

Jesús Díez Manglano — Médico internista



## Asociación del *Heart Failure Score* con la mortalidad y los ingresos por insuficiencia cardíaca en los pacientes ancianos: enseñanzas desde el *Mode Selection Trial* (MOST).

The association of the heart failure score with mortality and heart failure hospitalizations in elderly patients: Insights from the Mode Selection Trial (MOST)

Lewis EF, Hellkamp AS, Pfeffer MC, Greenspon AJ, Machado C, Singh S, Schron E, Lee KL, Lamas G. *American Heart Journal* 2006; 151(3): 699-705.

### Introducción

La insuficiencia cardíaca tiene una alta incidencia y prevalencia que en la actualidad sigue en aumento y constituye una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario en los mayores de 65 años. A pesar de los avances terapéuticos, la morbimortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca sigue siendo muy importante y especialmente en el paciente más anciano, de manera que la mayoría de los ingresos hospitalarios y de las muertes atribuibles a la IC ocurren en personas de más de 65 años.

Frecuentemente, existe un tipo de paciente que desarrolla *de novo* una insuficiencia cardíaca, sin ser ingresados en el hospital para el control de dichos síntomas, siendo atendidos ambulatoriamente, por ejemplo, en programas tipo hospitalización a domicilio. Así, desafortunadamente, estos pacientes y episodios no se registran como descompensaciones iniciales de insuficiencia cardíaca. Por ello, cuando se valora en los estudios el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, posiblemente los resultados podrían ser mejores (mayor supervivencia) si se incluyeran las descompensaciones, que no precisan ingreso en pacientes no diagnosticados previamente.

### Objetivo

El principal objetivo fue evaluar prospectivamente el impacto pronóstico de un índice como el *Heart Failure Score* como una medida alternativa, fácil de aplicar, de la severidad de la insuficiencia cardíaca en pacientes ancianos en que no existía el diagnóstico previo de la enfermedad.

### Métodos

#### Participantes

Fueron evaluados 1.257 pacientes mayores de 65 años procedentes de los 2.010 (63%) enrolados en el estudio MOST (estudios de disfunción del nodo sinusal). Todos ellos habían sobrevivido al primer año de colocación del marcapasos y acudido a las visitas de control (meses 1º, 3º, 6º y 12º).

#### Procedimientos diagnósticos

Se calculó el *Heart Failure Score* (tabla I), que consta de 4 subescalas ordinales, evaluando síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda, signos físicos de fallo izquierdo y derecho y los cambios terapéuticos destinados al buen control de la insuficiencia cardíaca.

El rango del *Heart Failure Score* es de 0-14. Los pacientes con los valores más bajos tendrían un menor riesgo de insuficiencia cardíaca. Se consideró para cada paciente el *Heart Failure Score* total como la suma del que tenían en cada visita.

Se evaluó la mortalidad total por insuficiencia cardíaca a partir del primer año de inclusión en el estudio, así como el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca descompensada.

#### Estudio estadístico

Se realizó estadística descriptiva, test de Wilcoxon y modelo multivariable de Cox para riesgo proporcional.



Tabla I. Puntuación del *Heart Failure Score* (rango 0-14)

Puntos	Díscnea	Fallo izquierdo	Fallo derecho	Tratamiento
1	Disnea de ejercicio moderada	Frecuencia respiratoria reposo > 20/minuto	No	Inicio del tratamiento para la insuficiencia cardíaca
2	Disnea paroxística nocturna, o disnea de ejercicio severa	Crepitantes basales o tercer ruido	Edemas maleolares	Aumento del tratamiento para la insuficiencia cardíaca
3	Ortopnea	Crepitantes diseminados	No	Ingreso hospitalario y tratamiento diurético endovenoso
4	Disnea de reposo	Edema pulmonar	No	Necesidad de tratamiento vasodilatador

## Resultados

La edad media de los participantes era de 74 años, siendo varones un 53% de los pacientes.

Existía el diagnóstico previo de hipertensión en el 61%, de diabetes mellitus en el 20%, de infarto agudo de miocardio en el 23% y de insuficiencia cardíaca en el 17%.

Fallecieron 157 pacientes (12,5%) durante un seguimiento medio de 23,8 meses. El valor medio (acumulados de 4 visitas) del *Heart Failure Score* fue de 5,4. Los pacientes, que habían sobrevivido al primer año, con valores más altos del *Heart Failure Score*, era más probable que fallecieran durante el seguimiento (*hazard ratio*, 1,07, 95% CI, 1,04-1,10 por cada incremento de 1 punto,  $p < 0,001$ ), con valores semejantes en los pacientes en que no existía el diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca. El *Heart Failure Score*, por otra parte, no fue útil para predecir nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

## Conclusiones

Incrementos en la puntuación del *Heart Failure Score*, un índice fácil de pasar, son asociados con aumentos del riesgo de mortalidad total en la mayoría de pacientes ancianos con marcapasos implantado por disfunción del nódulo sinusal, independientemente de que exista o no exista el diagnóstico clínico previo de insuficiencia cardíaca. Por ello y su aplicabilidad, los autores concluyen que puede ser un índice útil en futuros estudios que intenten abarcar a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, hospitalizados o no.

## COMENTARIO

Parece existir una relación directa entre tener IC y la edad, alcanzándose cifras superiores al 9% de IC en la población de personas mayores de 79 años. Estos porcentajes puede que aún sean, en realidad, más elevados, ya que no se incluyen en ellos los pacientes con IC moderada, que aún no han requerido ningún ingreso hospitalario. Esto es debido a que probablemente los criterios diagnósticos de IC tienden a ser poco sensibles para el diagnóstico temprano de la IC, siendo ésta una característica todavía más evidente en los pacientes de mayor edad.

Es evidente que la ausencia de inclusión de estos pacientes, que no han precisado ingreso hospitalario, puede favorecer el mal pronóstico, con elevados porcentajes de mortalidad, que tiene la insuficiencia cardíaca; por ejemplo, existe un estudio que da porcentajes del 27%, de no ingresados, del total de los pacientes con insuficiencia cardíaca, en los diversos estudios.

Por ello, los autores recuperan un índice, ya utilizado hace años, eminentemente clínico para valorar mortalidad, y comprueban su utilidad en los pacientes mayores, incluidos en el estudio MOST, en los que no existía el diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca.

Realmente, en la época de la tecnología son bienvenidos este tipo de estudios, que permiten su aplicabilidad prácticamente universal. No obstante, el estudio no incorpora la idea de insuficiencia cardíaca como proceso dinámico (estadios A-D), y se trata de un grupo con un elevado porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica, hiper-

tensión, diabetes, y parece evidente que la realización de un ecocardiograma a todos ellos (es bajo el porcentaje que lo tienen realizado) habría podido detectar insuficiencia cardíaca en estadio B al inicio del estudio probablemente en muchos de ellos. También hay que recordar el valor de los péptidos natriuréticos para el posible cribaje diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, que los convierten en una herramienta de detección precoz, y por ello también son muy útiles para poder conocer mejor el curso y pronóstico de la enfermedad.

Existen otras limitaciones importantes en el estudio, como que se trata de una población seleccionada (disfunción sinusal con colocación de marcapasos) y con seguimiento estrecho en consultas. Población, por ello, distinta de la habitual. Además, la falta de inclusión de pacientes que fallecen en el primer año selecciona en forma de que se analiza un grupo más saludable.

*A pesar de ello, el estudio demuestra la importancia de los signos y síntomas clínicos de la insuficiencia cardíaca, entre los pacientes que no ingresan, como predictores de mortalidad.*

Es conocida la asociación entre una peor clase funcional de la NYHA y una mayor mortalidad y, lo que a todos nos parecía evidente, que es peor tener un edema agudo de pulmón o disnea en reposo que disnea paroxística nocturna o crepitantes basales, queda demostrado, con una escala que da puntuación a las distintas variables, en una población seleccionada. Futuros estudios con este índice deberían realizarse en poblaciones no seleccionadas.

**Francesc Formiga — Médico Internista**

## Matices en la interpretación de los niveles de BNP (2): BNP en pacientes disneicos sin IC

**Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study**

*Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AH, Duc P, et al. Ann Emerg Med 2005 Jun;45: 573-580*

Se sabe que los niveles plasmáticos de BNP pueden experimentar incrementos moderados, de entre 100 y 500 pg/mL, en pacientes sin IC subyacente.

El objetivo de este estudio fue identificar los factores predictivos de la elevación moderada del BNP en pacientes disneicos sin IC.

Se analizaron los datos correspondientes a 781 pacientes que acudieron a Urgencias por disnea, en los que los niveles de BNP fueran < 500 pg/ml y no tuvieran IC. El diagnóstico clínico de IC fue realizado de forma independiente por dos cardiólogos que desconocían los niveles de BNP. Los factores predictivos de la elevación de BNP se obtuvieron mediante un análisis de regresión logística múltiple.

Se identificaron como tales la historia de FA, la cardiomegalia radiológica, la anemia, la disminución del índice de masa corporal y la edad avanzada.

Aunque se trata de un estudio con importantes limitaciones metodológicas, los resultados que muestra son relevantes desde el punto de vista clínico. De los 781 pacientes con valores de BNP entre 0 y 500 pg/ml analizados, tan sólo 165 los tenían entre 100 y 500 pg/ml. De hecho, el 60% tenían elevaciones del BNP realmente moderadas, entre 100 y 200 pg/mL. La FA se refería como antecedente médico, sin hacer referencia al trazado electrocardiográfico al ingreso. Finalmente, el papel de la cardiomegalia como predictor de la elevación del BNP es bastante controvertido por cuanto

el diagnóstico de IC puede resultar complejo en algunos pacientes.

Este estudio fue publicado por el mismo grupo de investigadores que el comentado en el anterior número de “IC al día”, y ambos corresponden a subanálisis de un estudio mayor denominado *Breathing Not Properly Multinational Study*.

A pesar de las limitaciones metodológicas, enfatiza en un aspecto, no por conocido menos importante: esto es, que todas las exploraciones complementarias tienen limitaciones y deben interpretarse en un contexto clínico apropiado. Estamos aún sufriendo las consecuencias de la interpretación errónea de algunas determinaciones. Sin ánimo de ser exhaustivos pongo tres ejemplos: El D-dímero como diagnóstico de tromboembolia pulmonar; la tropoina como sinónimo de cardiopatía isquémica y los marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer. Tres determinaciones valiosas cuando se indican e interpretan con sentido clínico.

Ambos artículos nos recuerdan que la elevación de los niveles de BNP, incluso en pacientes con disnea, no son sinónimo de IC y se requiere una interpretación cuidadosa y basada en el juicio clínico en cada paciente individual.

Juan I. Pérez Calvo — Médico Internista

## La hipotensión extrema y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. ¿Hasta dónde debemos bajar la tensión arterial?

The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure

Tobias T. Lee, MD, Jersey Chen, MD, MPH, David J. Cohen, MD, MSc, Lana Tsao, MD Boston, MA. *Am Heart J* 2006;151(1):76-83.

### Resumen

La asociación hipotensión y mortalidad en la población general ha sido muy debatida. Diferentes estudios en pacientes hipertensos han asociado la presencia de hipotensión a una mayor mortalidad.

Por otra parte, el planteamiento terapéutico de la insuficiencia cardíaca (IC) es utilizar una serie de medicamentos como los diuréticos de asa, inhibidores de la aldosterona, ARA II, IECAs, y betabloqueantes, que han demostrado aumentar la supervivencia, pero que pueden producir hipotensión. Más aún cuando las guías de práctica clínica aconsejan ir aumentando las dosis de los tratamientos hasta las dosis utilizadas en los ensayos clínicos.

Éste es el primer estudio que evalúa una relación entre hipotensión y mortalidad en IC.

### Métodos

Los autores realizan un estudio retrospectivo, evaluando la base de datos del *Digitalis Investigation Group Trial* (DIG); de los 6.800 pacientes que incluye el estudio, se excluyeron aquellos que estaban en clase funcional I o IV, para evitar la variabilidad que supone estudiar a pacientes que, o están muy bien, o están muy mal. Así se estudió, un grupo de 5.747 pacientes, con clase funcional II o III de la NYHA, y con disfunción sistólica y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq$  del 45%. Este grupo de pacientes, que había sido incluido en el estudio DIG, y se les había realizado un seguimiento de 2 años y medio, tras aleatorizarlos a digoxina o placebo.

Para valorar la correlación entre hipotensión y mortalidad, en este grupo de pacientes, se les dividió en 7 grupos según

su tensión arterial sistólica en mmHg (< 100, 100-109, 110-119, 120-129, 130-139, 140-149, y > de 150) y la tensión arterial diastólica en 5 grupos (<60, 60-69, 70-79, 80-89, y > 90). Mediante análisis estadístico de riesgo proporcional y multivariante de Cox se valoró la relación entre hipotensión y mortalidad.

### Resultados

El análisis entre grupos mostró las siguientes diferencias en pacientes con hipotensión sistólica, eran más jóvenes, y con predominio de hombres de raza blanca. Una baja TA se asoció, además, con una menor FEVI y un más bajo índice de masa corporal, con mayor presencia de síntomas y signos, y con una mayor presencia de clase funcional III. En cuanto a la etiología, la hipotensión sistólica, fue asociada con mayor frecuencia de cardiopatía isquémica y diabetes, y con menor a hipertensión. La hipotensión diastólica se da más en pacientes mayores, siendo similares el resto de las características.

La mortalidad por cualquier causa ajustada fue del 50% en el grupo de TA sistólica < 100 mmHg, siendo significativamente superior al grupo que estaba dentro de las tensiones aconsejadas (130 a 139 mmHg), que presentó una mortalidad del 32% con una razón de riesgo de 1,65 (con intervalo de confianza del 95%, 1,25-2,17,  $p < 0,001$ ). Tal y como se ha observado en estudios que correlacionan la supervivencia con HTA, la relación entre hipotensión y mortalidad fue significativa ( $p < 0,001$ ) y no lineal ( $p = 0,009$ ). Asimismo, también se observó una relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre hipotensión diastólica y mortalidad, viendo la más alta mortalidad en pacientes con hipotensión diastólica inferior a 60 mmHg.

### Conclusiones

En pacientes con disfunción sistólica en clase funcional II o III, las hipotensiones sistólica y/o diastólica pueden asociarse a una mayor mortalidad.

### COMENTARIO

Diferentes estudios poblacionales han puesto en evidencia una cuestión que aún está sin responder: ¿hasta dónde debemos bajar la TA? Estos estudios mostraron que se obtenía de la TA, una curva en J, que hacía pensar que si la TA diastólica baja por debajo de 85 mmHg, aumentaba la mortalidad. Por otra parte, también se ha argüido que estos datos únicamente reflejan a los pacientes que están peores, que son los que tienen una TA más baja, además,

otra de las causas de una mayor mortalidad podría ser la activación de mecanismos neurohormonales de regulación que, paradójicamente, empeoran la disfunción miocárdica.

Sea como sea, y con la prevención de que estos datos, por el hecho de ser retrospectivos, tienen limitaciones a la hora de ser interpretados, la cuestión que queda pendiente es hasta dónde debemos bajar la TA.

Además, estos datos han sido obtenidos únicamente en el grupo de pacientes con disfunción sistólica, y sigue sin haber datos de pacientes con FEVI preservada.

Deben plantearse estudios prospectivos que respondan a estas cuestiones.

Miguel Camafort Babkowski — Médico Internista

## Noticias

Al día de hoy, hay más de 200 internistas inscritos en el Grupo.

La IX Reunión del grupo celebrada en el centro de Congresos de Elche los días 1 y 2 de marzo de 2007, contó con más de 400 participantes y resultó altamente satisfactoria. Durante la misma se informó del desarrollo de los trabajos en marcha, se entregó el premio a las mejores publicaciones del año y, como es habitual, se desarrollaron mesas de un alto nivel científico. Nuestra felicitación al Dr. Cepeda y el agradecimiento a todos los ponentes y asistentes a la misma.

La próxima Reunión del grupo será durante el congreso de SEMI que este año se celebra en Sitges durante el mes de noviembre en la que se comentarán el desarrollo de los proyectos en marcha y las actividades del grupo. Durante el curso del congreso disfrutaremos de una mesa redonda titulada: "Novedades en Insuficiencia Cardíaca".

Entre las actividades desarrolladas por el grupo, se han realizado por miembros del mismo entrevistas radiofónicas dirigidas al público en general sobre temas relacionados con la insuficiencia cardíaca que están disponibles en la página web de la SEMI. Se ha elaborado una monografía sobre Insuficiencia Cardíaca Aguda que en las próximas fechas será distribuida entre los internistas interesados.

### INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL GRUPO

Miquel Camafort continúa realizando una extraordinaria tarea de recogida y difusión de artículos relacionados con la IC a través del foro de discusión de REDIris (por cierto, si algún internista está interesado en recibir la información sobre la participación en el foro, debe ponerse en contacto con la secretaria de la SEMI; en [www.fesemi.org](http://www.fesemi.org) están los teléfonos; el único requisito es ser miembro de la SEMI).

### ¿CÓMO FORMAR PARTE DEL GRUPO?

Todos los interesados en formar parte del grupo y colaborar en cualquiera de los temas propuestos, pueden hacerlo a través de Mari Carmen, secretaria de la SEMI:

- Correo electrónico de la FEMI: [semi@fesemi.org](mailto:semi@fesemi.org)
- Correo postal a la dirección: calle Pintor Ribera nº3, 28016 Madrid.
- Teléfono 915197080.

**Coordinador: Manuel Montero.**

**Secretario: Jose M<sup>a</sup> Cepeda.**

**Vocales: Francesc Formiga y Julio Montes.**



**NOMBRE DEL MEDICAMENTO** LOBIVON<sup>®</sup> 5 mg comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido de Lobivon<sup>®</sup> contiene 5 mg de nebivolol (en forma de nebivolol hidrocloreto); 2,5 mg de SRRR-nebivolol (o D-nebivolol) y 2,5 mg de RSSS-nebivolol (o L-nebivolol). Excipientes: Polisorbato 80, hipromelosa, lactosa monohidrato, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. **FORMA FARMACÉUTICA Comprimidos** Comprimidos blancos, redondos, ranurados en forma de cruz. Los comprimidos pueden dividirse en 4 partes iguales. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas Hipertensión.** Tratamiento de la hipertensión esencial. **Insuficiencia cardíaca crónica.** Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años. **Posología y forma de administración Hipertensión.** Adultos: La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza sólo tras 4 semanas de tratamiento. (Combinación con otros agentes antihipertensivos: Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo combinando Lobivon<sup>®</sup> 5 mg con hidroclorotiazida 12,5-25 mg. Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de Lobivon<sup>®</sup> en estos pacientes está contraindicada. Ancianos: En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada. Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **Insuficiencia cardíaca crónica** El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. Los pacientes deben tener una insuficiencia cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Lobivon<sup>®</sup>. El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta o intervalos semanales o bimensuales según la tolerabilidad del paciente: 1,25 mg de nebivolol, incrementado a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día. El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se debe realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable. La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipertensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular). El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a una elevación transitoria de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Lobivon<sup>®</sup> en estos pacientes está contraindicado. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Insuficiencia cardíaca o función hepática alterada. Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren tratamiento intravenoso de emergencia. Además, como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, Lobivon<sup>®</sup> está contraindicado en: Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial. Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial. Frecuente o a menudo no tratado. Acidosis metabólica. Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia). Hipotensión (presión arterial sistólica  $< 90 \text{ mmHg}$ ). Alteraciones graves de la circulación periférica. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** Ver también Reacciones adversas. Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general. **Anestesia:** El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagues mediante administración intravenosa de atropina. **Cardiovascular:** En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50-55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis. Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución: En pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones. En pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción. En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasospasmo arterial coronario mediado por el receptor  $\alpha_1$ : los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina. La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada. Para detalles remitirse a la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción". **Metabólico/Endocrino:** Lobivon<sup>®</sup> no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas. **Respiratorio:** En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción. **Otros:** Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones alérgicas. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular. Para la posología y modo de administración remitirse a la sección "Posología y forma de administración". La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Para mayor información remitirse a la sección "Posología y forma de administración". Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria o adquirida a la lactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Interacciones farmacodinámicas:** Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general. **Combinaciones no recomendadas:** Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, benzoflano, flecainida, dispiramida, lidocaina, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo/diltiazem:** influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):** el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote". **Combinaciones que deben usarse con precaución:** **Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona):** puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular. **Anestésicos-líquidos volátiles halogenados:** el uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver sección "advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestésico debe ser informado cuando el paciente esté tomando Lobivon<sup>®</sup>. **Insulina y fármacos antihipertensivos orales:** aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). **Combinaciones a tener en cuenta:** **Glucosidos digitálicos:** el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina. **Antagonistas del calcio del tipo de los dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino):** el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Antipsicóticos, antidepressivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas):** el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo). **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol. **Agentes simpaticomiméticos:** el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco). **Interacciones farmacocinéticas:** Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, flordazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas. La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que Lobivon<sup>®</sup> puede tomarse con las comidas, y los anticácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración conjunta con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina. **Embarazo y lactancia** **Uso en el embarazo:** Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/rección nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible administrar un bloqueante adrenérgico beta-selectivo. Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la administración de un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser estrictamente monitorizado. Durante los 3 primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia. **Uso durante la lactancia:** Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este principio activo se excreta por la leche humana. La mayoría de beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Lobivon<sup>®</sup> 5 mg no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica dada la distinta naturaleza de ambas enfermedades. **Hipertensión:** Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia: **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): pesadillas, depresión. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): cefalea, vértigo, parestesia. **Muy raras** ( $\leq 1/10.000$ ): síncope. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): visión alterada. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): bradicardia, insuficiencia cardíaca, entumecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): hipotensión, (aumento de) conducción intermitente. **Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos:** Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): disnea. Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): broncoespasmo. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): estreñimiento, náuseas, diarrea. Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): dispepsia, flatulencia, vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): prurito, rash eritematoso. **Muy raras** ( $\leq 1/10.000$ ): edema angioedematoso, agravamiento de la psoriasis. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ): impotencia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): cansancio, edema. Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo proctol. **Insuficiencia cardíaca crónica:** Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en 449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31,5%). Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambos observados en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente el 2% y el 7%, respectivamente. Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica: El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 5,2% de los pacientes tratados con placebo. La hipertensión postural fue descrita en un 2,1% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo. La intolerancia al medicamento ocurrió en un 1,6% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo. El bloqueo atrioventricular de primer grado se observó en un 1,4% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo. El edema de las extremidades inferiores fue descrito en un 1,0% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con placebo. **Sobredosis** No hay datos disponibles acerca de la sobredosisificación con Lobivon<sup>®</sup>. **Síntomas:** Los síntomas de sobredosisificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda. **Tratamiento:** En el caso de sobredosisificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben comprobarse. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagues importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatonina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/sustitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar si es necesario con una perfusión i.v. de glucagón 70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos. **DATOS FARMACÉUTICOS Incompatibilidades** No aplicable. **Instrucciones de uso/manipulación** Ningún requisito especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A., 1. Avenue de la Gare, L-1611, Luxembourg. Comercializado en España por: **LABORATORIOS MENARINI, S.A.** Alfonso XII, 587- Badalona (Barcelona) - España. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO** Julio de 2006. **PRESENTACIÓN Y PVP** Envase de 28 comprimidos, PVP/m6,16 Euros. **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.**

## Referencias:

- Cleophas JT. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on  $\beta_1$ -adrenergic receptors. J Clin Med 1998; 2: 2-8. Cockcroft JR, Chowniczkyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AC, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. J Pharmacol Experiment Ther 1995; 274: 1067-1071. 3. Moon MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs. 2006; 66(10):1389-1409 4. Dessy C, Salez J, Ghisla P, Daneau G, Lohyshova II, Frerart F, Belge C, Jnoui K, Nairihome P, Feron O, Balleghard JL. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. Circulation. 2005; 112(8):1198-1205 5. Kamp O, Sieswerda GT, Vissers CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. Am J Cardiol. 2003 Aug 1;92(3):344-348. 6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001 May;37(5):1236-1241 7. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, Webb DJ, Avolio AP, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo: Hypertension. 2004 Sep;44(3):305-310 8. Pesenti Y, Marc-Aurele J, Bielmann P, Mlayouche P, Corlier P, Bichet D, Thibault G, Lupien PJ. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normotensive patients with mild-to-moderate hypertension. Am J Ther. 1999 May;6(3):137-147 9. Celik T, Iysoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz M, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens. 2006 Mar;24(3):591-596 10. Fratto Pasi A, Garbin U, Nava M, Scianari C, Davoli A, Savarotto L, Lo Cascio V, Cominiani C. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its plasma oxidative inactivation. J Hypertens. 2005 Mar;23(3):589-596 11. Falconi M, Rinaldi B, D'Agostino B, Mazzeo F, Rossi S, Nobili B, Nava M, Rossi F, Filippelli A. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol. 2001 Dec;38(6):922-929. 12. Celik T, Yuksel UC, Iysoy A, Kursaklioglu H, Ozcan O, Kilic S, Ozmen N, Isik E. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. Int J Cardiol. 2007 Mar 20;116(2):206-211. 13. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation. 2001 Jul 31;104(5):511-514



# Lobivon®

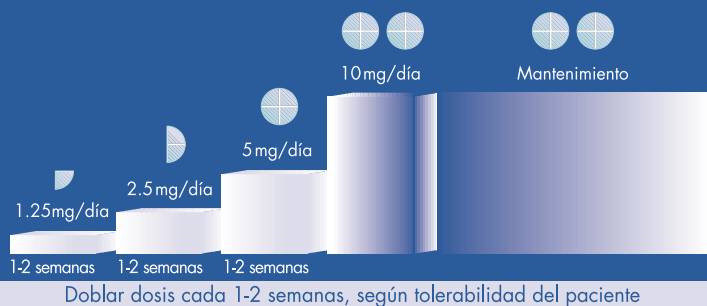
nebivolol

NUEVA  
INDICACIÓN  
INSUFICIENCIA  
CARDIACA

INCLUIDO EN LAS GUÍAS EUROPEAS PARA  
EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DE LA ESC<sup>(1)</sup>

- ▶ Eficaz en Insuficiencia Cardíaca Crónica<sup>(2)</sup>
- ▶ SENIORS es el **único ensayo clínico** con  $\beta$ -bloqueantes que incluye<sup>(2)</sup>:
  - Pacientes ancianos y muy ancianos (edad media 76,1 años)
  - Pacientes sin límite de fracción de eyección (36% de pacientes con función sistólica preservada)
  - Mayor porcentaje de mujeres (38%)
- ▶ Buen perfil de **seguridad y tolerabilidad**<sup>(2)</sup>
  - 68% de pacientes alcanzan la dosis máxima objetivo de tratamiento (10 mg/día)
- ▶ **Cómoda posología**<sup>(2)</sup>:
  - **Rápida** y **corta** titulación
  - Una **única** toma al día

SENIORS



LOB-849 Julio' 07



GRUPO  
MENARINI  
www.menarini.es