

# *Insuficiencia Cardiaca al día*

▶ La hipertensión arterial y la disfunción ventricular izquierda como predictores del riesgo de tromboembolismo en la insuficiencia cardiaca estable sin fibrilación auricular

▶ Las hospitalizaciones previas por reagudización de insuficiencia cardiaca conllevan una mayor mortalidad

▶ Predictores de la realización en el hospital de la educación al paciente con insuficiencia cardiaca: un informe del OPTIMIZE-HF

▶ Prevalencia y significado pronóstico de los estadios de insuficiencia cardiaca: aplicación de los criterios de estadiaje del *American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure* en la comunidad



© De los textos: los autores, 2008



JARPYO EDITORES, S.A.

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*.

# La hipertensión arterial y la disfunción ventricular izquierda como predictores del riesgo de tromboembolismo en la insuficiencia cardíaca estable sin fibrilación auricular

Risk of thromboembolism in Heart Failure. An Analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)

Freudenberger et al. *Circulation* 2007; 115:2637-2641

## Introducción

Actualmente existen escasas evidencias científicas sobre la incidencia y el riesgo de tromboembolismo en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), que no están en fibrilación auricular o que no porten una válvula cardíaca protésica. Habitualmente en los ensayos clínicos sobre IC, el tratamiento antitrombótico no es una variable controlada, a pesar de lo cual las tasas de ictus sintomático se sitúan entre el 1,3% y el 3,5 % por año. Sin embargo, el riesgo acumulativo a largo plazo de tromboembolismo y su relación con otros parámetros clínicos relacionados con la IC no han sido aclarados.

## Objetivos

Los autores se propusieron determinar la incidencia y los factores de riesgo de tromboembolismo, entendido por ictus clínicamente relevante y/o tromboembolismo arterial periférico o pulmonar, en pacientes con IC estable, moderadamente sintomática (Clases II y III de la HYHA) con fracción de eyección deprimida (FE < 35%), sin historia previa de fibrilación o flúter auricular.

## Material y métodos

Se analizaron los pacientes incluidos en el estudio SCD-HeFT, 2.521 pacientes con IC clase funcional II-III y con disfunción sistólica (definida por FE < 35%), que fueron

asignados tras randomización a 3 brazos de intervención: desfibrilador implantable (DAI), amiodarona o placebo; junto al tratamiento médico convencional y establecido de la IC según las evidencias existentes hasta el momento y guías de práctica clínica; que debía incluir betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas de la aldosterona. El *end-point* primario del estudio fue la aparición de muerte por cualquier causa en una mediana de seguimiento de 45,5 meses. Aquellos pacientes con historia previa de fibrilación auricular o flúter fueron excluidos del presente estudio.

## Resultados

Se analizaron 2.114 pacientes sin antecedentes de fibrilación o flúter auricular en el momento de ingreso en el estudio. Globalmente, 71 pacientes (3,4%) sufrieron un evento tromboembólico en seguimiento. La frecuencia de eventos a los 4 años en la curva de Kaplan-Meier fue del 4% (IC: 3,0 al 4,9%), lo que significó una tasa anual del 1%.

Dentro de los 3 brazos de tratamiento, las tasas de tromboembolismo fueron del 2,6% (IC: 1,1-4,1%) para el grupo amiodarona, 3,2 (IC: 1,8-4,7%) para el brazo de DAI y 6,0% (IC: 4,0-8,0%) en el grupo placebo. En el modelo multivariante de Cox, la asignación randomizada a uno de los 2 brazos de tratamiento fue un predictor independiente de tromboembolismo ( $p = 0,014$ ) de forma que los pacientes tratados con DAI o con amiodarona tenían la mitad de riesgo de desarrollar un evento tromboembólico que la rama

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>o</sup> Cepeda, Dr. Juan I Pérez Calvo, Dr. Francesc Formiga, Dr. Bernardino Roca, Dr. Javier García Alegría, Dr. Alfredo Michán, Dr. Manuel Méndez

placebo (RR: 0,57 con IC: 0,33-0,99). Tanto la hipertensión arterial al inicio del estudio ( $p = 0,021$ , RR: 1,86, IC: 1,10-3,13) como la presencia de disfunción ventricular ( $p = 0,023$ ; RR: 0,82; IC: 0,69-0,97) se mostraron como predictores independientes de tromboembolismo. En el modelo de Cox, el tratamiento con warfarina o con aspirina no se relacionó con un riesgo menor de tromboembolismo.

Finalmente tras la randomización, la incidencia de fibrilación auricular global fue del 9%, aunque fue menor en el grupo amiodarona (5%), que en el grupo DAI (12%) o en el grupo placebo (9%). Cuando se añadió al modelo de Cox, la aparición *de novo* de fibrilación auricular sí fue un predictor de riesgo de tromboembolismo ( $p = 0,008$ ; RR: 3,0%; IC: 1,33-6,75), aunque no modificó significativamente los resultados del modelo (RR para DAI: 0,55; RR para amiodarona: 0,44 respecto al placebo).

### Discusión

Los principales hallazgos de este estudio realizado en pacientes con IC estable clase funcional II-III con disfunción ventricular son los siguientes:

1. La incidencia de tromboembolismo en pacientes sin fibrilación auricular o flúter fue del 1% por año.
2. El riesgo de tromboembolismo fue menor en los pacientes randomizados a los dos brazos de tratamiento con amiodarona y con DAI, respecto al placebo.
3. Hubo una relación significativa entre la presencia de disfunción ventricular y el desarrollo de tromboembolismo.
4. La presencia de hipertensión arterial suponía un aumento de casi 2 veces en el riesgo de eventos tromboembólicos, sin encontrar diferencias en las cifras de presión arterial al comienzo y al final del estudio entre los grupos de análisis.

5. La aparición *de novo* de fibrilación auricular fue menor en el grupo amiodarona, pero esta diferencia de incidencia no modificó el modelo y por tanto no puede explicar por completo las diferencias encontradas en la tasa de tromboembolismo, halladas en los subgrupos de tratamientos asignados (amiodarona o DAI).

Las limitaciones del estudio son las siguientes:

- El objetivo primario del estudio SCD.HeFT no fue la determinación de la incidencia de tromboembolismo y, por tanto los hallazgos deben ser considerados como exploratorios.
- Los criterios diagnósticos de tromboembolismo no estaban estandarizados.
- La concurrencia de episodios de fibrilación auricular paroxística no fue adecuadamente documentada y, en este sentido, la diferencia de tasas encontrada entre los subgrupos podría ser explicada por la frecuencia y duración de los episodios de éstas.

### Conclusión

En una cohorte de pacientes con IC moderadamente sintomática y disfunción ventricular ( $FE < 35\%$ ), la incidencia de tromboembolismo clínico es baja y depende fundamentalmente del nivel de disfunción ventricular. Las tasas de tromboembolismo fueron más bajas en los pacientes tratados con DAI o amiodarona respecto al placebo. La aparición de fibrilación auricular en el seguimiento no modificó las diferencias en las tasas de tromboembolismo encontrados en los subgrupos de tratamiento.

JOSE SALVADOR GARCIA MORILLO -- Médico Internista

## Las hospitalizaciones previas por reagudización de la insuficiencia cardíaca conllevan una mayor mortalidad

### Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure

Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ et al; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. *Circulation* 2007;116(13):1482-1487

#### Introducción

La hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC) suele ser un hecho habitual en los pacientes con IC crónica (ICC), normalmente no asociada a una alta mortalidad durante la hospitalización pero sí asociado con un incremento del riesgo posterior de muerte. A pesar de ello esta relación entre hospitalización por empeoramiento de la ICC y posterior riesgo de muerte no ha sido estudiada aún con detalle. El presente trabajo utilizó los datos del estudio CHARM (que comparó el efecto de candesartán frente a placebo en un amplio espectro de pacientes con IC sintomática independientemente de la fracción de eyección ventricular –FEV–) para evaluar la influencia de una hospitalización no fatal por IC en la subsiguiente mortalidad. Por tanto, la población del estudio fue la población del CHARM, analizándose un total de 7.572 pacientes con ICC en clase funcional de II a IV de la NYHA.

#### Resultados más relevantes

Del total de pacientes estudiados, los 1.455 que tuvieron al menos una hospitalización por IC presentaron las siguientes características: edad más avanzada, mayor proporción de diabetes, clase funcional basal de la NYHA más avanzada y mayor número de hospitalizaciones en los 6 meses previos a la randomización. Por otro lado, estos pacientes fueron menos randomizados a recibir candesartán.

Durante el estudio hubo 1.819 muertes y 586 de ellas ocurrieron después de una primera hospitalización por IC. El riesgo relativo de muerte por cualquier causa después de una primera hospitalización por IC fue 4,55 veces supe-

rior al riesgo de muerte de los pacientes que nunca requirieron hospitalización por IC (95%IC: 4,11-5,03). Este riesgo se mantuvo elevado (3,15; 95%IC: 2,83-3,50) después de ajustar por los predictores basales de mortalidad (edad, FEV, diabetes, clase funcional, etc.). Las principales causas de mortalidad después del alta fueron en primer lugar el empeoramiento de la propia ICC y, en segundo lugar, la muerte súbita.

Ahora bien, este riesgo de muerte después de una hospitalización por IC fue disminuyendo a lo largo del tiempo, estimándose un riesgo 6 veces superior en el primer mes del alta hasta un riesgo 2 veces superior a los dos años del alta (siempre en comparación con los pacientes que no requirieron hospitalización por IC).

El riesgo de muerte también se relacionó con la duración del ingreso; hospitalizaciones largas (más de 22 días) conllevaron más del doble de riesgo de mortalidad en comparación con ingresos cortos (menos de 7 días).

Por tanto, el tiempo desde la hospitalización por IC y la duración de dicha hospitalización fueron predictores de mortalidad independientes el uno de la otra. Los resultados fueron similares independientemente de la FEV.

El riesgo de muerte también incrementó con los sucesivos ingresos por IC, con un incremento acumulativo del riesgo de muerte del 30% después de un segundo y hasta un tercer ingreso por IC. A partir del cuarto ingreso por IC ya no supuso mayor incremento de riesgo de muerte.

La hospitalización por otras causas diferentes de la IC también conllevó un mayor riesgo de muerte posterior y

con un descenso similar del riesgo con el tiempo después del alta, pero la magnitud del riesgo siempre fue menor que con las hospitalizaciones por IC.

### Conclusiones más importantes

La hospitalización por IC conlleva un incremento del riesgo de muerte posterior en los pacientes con ICC sintomática (tanto con FEV deprimida como preservada). Este riesgo es inversamente proporcional al tiempo desde el alta, se incrementa después de hospitalizaciones largas y se incrementa todavía más después de hospitalizaciones adicionales. La principal causa de muerte es el empeoramiento de la ICC seguido de la muerte súbita.

### COMENTARIO

En nuestra opinión lo más destacable del presente trabajo son las implicaciones clínicas que tienen los resultados antes mencionados, y que son también comentadas en la discusión del artículo por los propios autores.

Si los pacientes tienen mayor riesgo de muerte en el periodo más precoz desde el alta, parece lógico y muy importante

hacer un estrecho control de estos pacientes después del alta, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de muerte (los que han tenido una estancia hospitalaria larga y los que han tenido otros ingresos previos por IC). Unos controles precoces (ya sea en el domicilio del paciente o en hospital de día) permiten identificar y tratar de forma precoz una nueva descompensación que, como se ha comentado anteriormente, es la principal causa de mortalidad después del alta. Aparte del control clínico, es importante el control de electrolitos (probablemente alterados después del alta por cambios en las dosis de diuréticos u otros fármacos), pudiendo esto hacer disminuir el riesgo de muerte súbita.

Por tanto, debemos identificar a aquellos pacientes con IC que presenten un mayor riesgo de muerte después del alta (estancia hospitalaria larga, otros ingresos previos por IC) y hacer un seguimiento más estrecho durante el periodo inmediato posterior al alta.

Joan Carles Trullàs Vila — Médico Internista

# Predictores de la realización en el hospital de educación al paciente con insuficiencia cardíaca: un informe del OPTIMIZE-HF

## Predictors of Delivery of Hospital-Based Heart Failure Patient Education: A Report from OPTIMIZE-HF

Albert NM, Fonarow GC, Abraham WT, Chiswell K, et al. *J Card Fail* 2007;13:189-198.

### Introducción al artículo

La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) ha desarrollado y aplicado un conjunto de medidas de atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y estimula y evalúa la adhesión de los médicos a dichas recomendaciones. Estas 4 recomendaciones son:

HF-1: instrucciones al alta

HF-2: evaluación de la fracción de eyección ventricular

HF-3: IECA o ARA-2 para la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

HF-4: Consejo para dejar de fumar en adultos

La recomendación HF-1 incluye 6 elementos:

- Nivel de actividad física recomendada.
- Dieta.
- Medicaciones al alta.
- Cita para seguimiento posterior al alta.
- Control del peso.
- Instrucciones sobre qué hacer si empeoran los síntomas.

El Programa Organizado para iniciar terapias que salvan vidas en pacientes hospitalizados con IC (*Organized Program to Initiative Livesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* [OPTIMIZE-HF]) es un programa diseñado para evaluar y ampliar la calidad de los cuidados prestados a pacientes con IC. Intenta acelerar la aplicación de

las guías de práctica clínica para mejorar los resultados clínicos mediante la aplicación de medidas antes del alta de los pacientes. Para ello estimula la creación en los hospitales de equipos encargados de proporcionar a los pacientes educación sobre su enfermedad antes de que sean dados de alta. El programa mantiene un registro *on line* que recoge datos sobre la hospitalización y alta de los pacientes incluyendo tratamientos, evolución en el hospital, plan de alta y resultados clínicos. Asimismo, proporciona a los hospitales un equipo con un programa educativo estructurado que promueve la colaboración entre el personal sanitario y los pacientes para mejorar el tratamiento hospitalario y el plan de alta. Este equipo incluye materiales para educación del paciente que le informan sobre su enfermedad y el tratamiento de la misma, entre ellos algoritmos prácticos, vías clínicas, órdenes estandarizadas, listas de comprobación antes del alta y otras que los hospitales pueden evaluar, adoptar y modificar a discreción.

### Resumen del artículo

**Fundamento:** aunque las guías recientes para el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) recomiendan entregar instrucciones de educación de los pacientes en el momento del alta hospitalaria, se conoce poco sobre los factores que predicen la entrega de estos materiales y cómo tales materiales se relacionan con la tendencia posterior en los pacientes dados de alta. Este informe evalúa el grado en que se proporciona el conjunto completo de instrucciones y educación al paciente tras el alta por IC incluido en la medición del proceso de cuidados de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (HF-1), identifica factores que predicen el uso de HF-1 y determina si HF-1 predice la tendencia posterior al alta de los pacientes



en un programa de registro y mejoría de la atención a pacientes hospitalizados por IC.

**Métodos y resultados:** en el *Organized Program to Initiative Livesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (OPTIMIZE-HF), el 54 % de 33.681 pacientes procedentes de 259 hospitales de los Estados Unidos recibieron HF-1. Determinadas características de los pacientes y del lugar, tales como los síntomas al ingreso y la realización de coronariografía, se asociaban positivamente con la entrega del conjunto completo de HF-1 y otras, como la raza afroamericana o hispana o la localización en el medio oeste, se asociaban negativamente con la entrega de HF-1. Sin embargo, la entrega del conjunto completo del HF-1 era significativamente más probable en el 46% de los pacientes que recibían maniobras de mejor atención clínica (OR 2,23, IC 95%: 2,12-2,35,  $p < 0,0001$ ). La entrega del conjunto completo de HF-1 fue asociada de forma significativa con el uso de programas de derivación a especialistas después del alta ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** a pesar de la recomendación de que se entregue a los pacientes con IC instrucciones completas antes del alta, hay un uso escaso tanto de las maniobras de mejor atención para facilitar HF-1 como del mismo HF-1. Los esfuerzos deben focalizarse en impulsar los procesos y estructuras que mejoran de forma consistente la entrega de HF-1 a todos los pacientes.

### COMENTARIO

Este trabajo está basado en un registro de datos de pacientes ingresados por IC en 259 hospitales americanos. Incluye a 33.681 pacientes, 49% mujeres, con una edad media de  $71,2 \pm 14$  años. El 75% eran blancos y un 20%, afroamericanos. En un 50% de los casos existía disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En el momento del ingreso un

54,9% recibían betabloqueantes, un 40,9%, IECA, un 12,5%, ARA-2 y un 7,1%, antagonistas de la aldosterona.

Un 54% de los pacientes recibieron HF-1 completo, es decir, educación sobre los 6 componentes del programa. Un 89% recibieron instrucciones sobre el nivel de actividad física, un 92%, sobre la dieta y un 96% sobre la medicación. A un 97% de los pacientes se le concertó una cita de seguimiento, a un 58% se les instruyó sobre el control de peso y a un 73% sobre qué hacer si empeoran los síntomas. Comparados con los pacientes que no recibieron las instrucciones completas, aquellos que sí las recibieron eran ligera pero significativamente más probable que fueran blancos o varones y que tuvieran hiperlipemia, fibrilación auricular, enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica. Sin embargo estamos hablando de diferencias menores del 5% sobre muestras de más de 30.000 pacientes, por lo que probablemente la significación estadística no sea clínicamente relevante.

Hay otros datos muy interesantes en el artículo. Existe un uso subóptimo al ingreso de las medicaciones recomendadas como, por ejemplo, IECAS (40,9%) y antagonistas de la aldosterona (7,1%), aunque con un uso más elevado de betabloqueantes (54,9%) del que observamos en nuestro medio. Sin embargo al alta aumenta el uso de estos fármacos en ambos grupos pero significativamente más en los pacientes que recibieron el HF-1 completo que en los que no lo recibieron (tabla I).

A los pacientes que recibieron HF-1 completo se les midió con más frecuencia la fracción de eyección (HF-2) (91,1% vs 83,1%,  $p < 0,001$ ) y se les aconsejó no fumar (HF-4) (80,5% vs 44,3%,  $p < 0,001$ ). También fueron referidos con más frecuencia a programas de seguimiento externo de insuficiencia cardíaca, a unidades de rehabilitación cardíaca y a clínicas de anticoagulación.

Tabla I.

	HF-1 completo		HF-1 incompleto	
	Al ingreso	Al alta	Al ingreso	Al alta
Betabloqueantes	56,3	71,1	53,4	64,1
IECA	41,9	57,8	39,7	53,1
Antagonistas aldosterona	8,0	16,1	6,0	10,1



Asumiendo que los resultados del artículo fueran trasladables a nuestro entorno (lo cual es, cuando menos, dudoso) surgen varias cuestiones tras su lectura:

- ¿Los pacientes que reciben HF-1 completo se tratan más con IECA, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona? o ¿los pacientes tratados con estos fármacos reciben más educación sanitaria?, ¿o la solicitan más?, ¿o creemos que la necesitan más? Responder a estas preguntas nos ayudará a conocer nuestras motivaciones y nuestras deficiencias de funcionamiento y, a su vez, nos ayudará a poner soluciones a las mismas.
- ¿Proporcionar una educación completa al paciente antes del alta irá acompañada de una mejor supervivencia y una mejor calidad de vida? No hay ningún estudio que hayan evaluado esto, aunque sí existen estudios que demuestran un descenso en el número de hospitalizaciones. Cabe suponer por tanto, que estas actuaciones también redundarán en mejores resultados de salud.

Jesús Díez Manglano — Médico Internista

## Características, tratamientos y resultados de pacientes con función sistólica preservada hospitalizados por insuficiencia cardíaca: un informe del registro OPTIMIZE-HF

Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF Registry.

Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-777.

### Abreviaturas

FE: fracción de eyección.

ICDS: insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

ICFSP: insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada.

BNP: péptico natriurético cerebral.

En este nuevo artículo del Registro OPTIMIZE-HF, que albergaba en el momento del análisis datos de 41.267 pacientes, se describen las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas a medio plazo de los pacientes con un episodio de ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca (IC) que padecían o aquellos en los que la descompensación de la IC fue el primer diagnóstico al alta. La principal comparación realizada en este artículo fue entre pacientes con IC con disfunción sistólica (ICDS) (considerándose como tales aquellos con fracción de eyección (FE) menor a 40%) y pacientes con IC con función sistólica preservada (ICFSP), determinada por una FE mayor a 40%. Además, dado que algunos estudios anteriores habían considerado la ICFSP aquella en la que la FE era superior a 50%, realizaron una segunda comparación entre estos pacientes y aquellos con una FE entre 40-50%.

En primer lugar debemos ser cautos en la lectura de los resultados y en la deducción de las conclusiones dado que el enorme tamaño muestral que comprende el estudio implica que en las comparaciones entre los distintos grupos de pacientes con IC, aquellas diferencias mínimas en porcentajes (p.ej., incluso de un 2%, como es entre 10% y 8%)

pueda resultar y resulte estadísticamente significativa (con  $p < 0,0001$ ) aunque obviamente, irrelevante desde el punto de vista clínico. Por ello, en los comentarios del artículo consideraremos solo aquellas diferencias "importantes" clínicamente, dejando a un lado la significación estadística que en esas diferencias de porcentajes mínimas se ve magnificada por el tamaño muestral.

### Comparación entre pacientes con IC con disfunción sistólica (FE $\leq$ 40%) y con función preservada (FE $\geq$ 40%)

Los pacientes con ICDS prácticamente compartían en frecuencia la prevalencia en el registro que los pacientes con ICFSP (48,8% vs 51,2%, respectivamente). Estos últimos tenían mayor edad que los pacientes con ICDS (75,1 vs 70,4), eran más frecuentemente mujeres (62% vs 48%) e hipertensos (76% vs 66%), mientras que tenían igual frecuencia de historia de diabetes (43%-39%), arritmias auriculares (33%-28%) e hiperlipemia (32%-34%).

El origen de la IC era con mayor frecuencia la hipertensión arterial en el grupo de ICFSP (28%-17%) e isquémica en el de ICDS (54%-38%). Los hallazgos de la exploración física en relación con la IC en el momento del ingreso eran similares, si bien los pacientes con ICDS presentaban con mayor frecuencia aumento de la ingurgitación yugular (33%-26%) y el edema en los miembros inferiores era más frecuente en los que tenían ICFSP (68%-62%). Analíticamente, los valores de troponina-I, creatinemia, hemoglobina y natremia eran similares en ambos grupos de pacientes, estando el BNP más elevado en los pacientes con ICDS.

En el momento del ingreso los pacientes con ICDS habían recibido con mayor frecuencia tratamiento con IECAs (45%-36%), antialdosterónicos (10%-5%), diuréticos de asa (63%-58%), digoxina (30%-17%) y antiarrítmicos (13%-8%), y menos frecuentemente amlodipino (5%-10%) que los pacientes con ICFSP. En cuanto al tratamiento con otros fármacos como  $\beta$ -bloqueadores, ARA II, aspirina, hidralazina, nitratos y estatinas; los porcentajes de utilización eran muy parecidos entre ambos grupos.

Al alta ambos grupos de pacientes habían perdido 2,0 kg de peso, habían descendido los niveles de BNP y la ingurgitación yugular, pero aún presentaban edema en miembros inferiores 25% de los pacientes con ICDS y 28% con ICFSP, quizá en relación a la baja estancia media de días de hospitalización, 6,0 y 5,7 días, respectivamente.

En el momento del alta, había aumentado la prescripción de IECAs en ambos grupos, si bien el porcentaje era mayor en los pacientes con ICDS (62%) que en el de ICFSP (48%). De igual forma ocurría con los antialdosterónicos (18%-8%),  $\beta$ -bloqueadores (73%-60%), digoxina (38%-19%), aspirina (51%-45%) y antiarrítmicos (15%-9%), sin variación en la prescripción entre ambos grupos de ARA II, de diuréticos de asa, nitratos y estatinas.

La mortalidad hospitalaria no ajustada fue más elevada en los pacientes con ICDS (3,9%) que en los pacientes con ICFSP (2,9%), con un exceso de mortalidad de un 34% (*odds ratio* = 1,34). A los 2 y 3 meses tras el alta, la mortalidad fue igual en los dos grupos (9,8% vs 9,5%, respectivamente), al igual que los reingresos (29,9%-29,2%), del mismo modo que cuando se comparaba la variable conformada por ambos resultados conjuntamente (36,1%-35,3%).

El cumplimiento de las medidas de cuidado relacionadas con fármacos era elevado en los pacientes con ICDS (84% para el tratamiento con IECAs o ARA II, 83%  $\beta$ -bloqueadores y 21% antialdosterónicos). Si bien en el artículo se cuantifican estas mismas medidas para los pacientes con ICFSP, dado que no existe evidencia de su beneficio en este grupo de pacientes, estos datos no tienen más valor que incidir en su cumplimiento en el grupo de pacientes con ICDS. En cuanto a las medidas generales de cuidado, el cumplimiento fue relativamente independiente de que el paciente presentara ICDS o ICFSP (instrucciones al alta [60%-53%], consejo antibiótico [66%-62%] y warfarina en pacientes con fibrilación auricular [56%-52%]) y probablemente inferior a una situación ideal o, al menos, deseable.

### Comparación entre pacientes con ICFSP con FE 40-50% y FE > 50%

La proporción de pacientes con ICFSP se repartía de forma desigual en cuanto a la FE de forma tal que eran más prevalentes los que presentaban en el momento del ingreso una FE > 50% (58% de los pacientes con ICFSP) mientras que con FE entre el 40-50% eran del 42%. Los pacientes con ICFSP y FE > 50% eran más frecuentemente mujeres (68%-52%), con similares prevalencias de comorbilidades (diabetes mellitus  $\approx$  42%, hipertensión arterial  $\approx$  75%, hiperlipemia  $\approx$  33% y arritmias  $\approx$  30%). En cuanto al origen de la IC, en los pacientes con ICFSP y FE 40-50% era más frecuentemente isquémica (49%-32%), mientras que en aquellos con FE > 50% era hipertensiva (31%-22%), semejándose a los pacientes con ICDS e ICFSP (determinados por una FE > 40%), respectivamente.

La sintomatología en el momento del ingreso fue similar en ambos grupos de pacientes, así como los diferentes parámetros analíticos (natremia, hemoglobina, creatinemia y troponina-I), salvo el BNP que fue superior en los pacientes con ICFSP y FE 40-50%. Por el contrario, los pacientes con ICFSP con FE 40-50% recibían, en comparación con aquellos con FE < 40%, más frecuentemente IECAs (38%-34%),  $\beta$ -bloqueadores (54%-50%), aspirina (41%-36%), digoxina (19%-15%) y estatinas (41%-37%), con relativa igualdad en el resto de fármacos.

Al alta, ambos grupos de pacientes habían perdido unos 2 kg de peso, había descendido en ambos los valores de BNP (seguía siendo más elevado en los pacientes con ICFSP y FE 40-50%, sin cambios en otros parámetros analíticos, y con similares perfiles en la sintomatología y exploración física de signos de IC. También se produjo un aumento en la prescripción de IECAs pero ésta era más marcada en los pacientes con ICFSP y FE 40-50% (52%) que en aquellos con FE > 50% (44%). En el mismo sentido fue la prescripción de antialdosterónicos (10%-7%),  $\beta$ -bloqueadores (66%-57%), digoxina (22%-17%), aspirina (48%-43%), nitratos (28%-23%) y estatinas (42%-37%).

La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos de pacientes, 3,0% para los que presentaban FE 40-50% y 2,9 si la FE > 50%. La mortalidad a los 2 y 3 meses fue similar en ambos grupos de pacientes (9,2%-9,3%) al igual que la tasa de reingresos (29,0%-30,9%), respectivamente, ni tampoco cuando se valoraba la variable conformada por ambos resultados conjuntamente (35,1%-36,8%).

### Tratamiento farmacológico y determinantes de mortalidad extrahospitalaria

En los pacientes con ICDS la prescripción de IECAs o ARA II así como de  $\beta$ -bloqueadores, iba asociada con una disminución en la mortalidad a los 60-90 días así como cuando se consideraba como variable principal conjunta la defunción o el reintegro en ese periodo de tiempo. Estos cálculos se realizaron por un lado mediante el empleo de regresión de riesgos proporcionales de Cox y regresión logística, en la que la prescripción del fármaco al alta se consideró como variable independiente, así como a través de un análisis de *propensity score* en el que se ajustaba por potenciales sesgos de indicación de la prescripción de dichos fármacos. En ambos casos, el efecto de los IECAs y  $\beta$ -bloqueadores sobre la mortalidad con/sin reintegro a los 2-3 meses excedía de la observada en los ensayos clínicos puesto que dicho efecto variaba entre *hazard ratios* de 0,48 a 0,72, lo que pueda estar indicando que existan potenciales confundentes y, eventualmente, un sesgo de indicación.

En el caso de los pacientes con ICFSP, tomados en conjunto y sin tener en cuenta el valor de la FE, los IECAs y los  $\beta$ -bloqueadores no se relacionaron con la mortalidad con o sin reintegro a los 2-3 meses, en el mismo sentido que la ausencia de estudios que demuestren el beneficio de estos fármacos en pacientes con ICFSP.

#### COMENTARIOS

El análisis de los datos de la cohorte del registro OPTIMIZE-HF muestra que, si bien los pacientes con ICDS tienen, en comparación con los pacientes con ICFSP, un riesgo superior de fallecer durante su estancia hospitalaria por descompensación de su IC (3,9%-2,9%, OR = 1,34 [1,19-1,50]), tras el alta la probabilidad de muerte, valorada aisladamente o asociada a reintegro a los 2-3 meses, es equivalente en ambos tipos de pacientes con IC. Estos datos corroboran los de un estudio anterior en el que se mostraba una mortalidad a los 30 días y al año similares en pacientes con ICDS y con ICFSP (aunque en este estudio ésta se suponía si FE > 50%)<sup>1</sup>. Esta igualdad en el pronóstico a corto y medio plazos de ambas formas clínicas de IC se opone a la difundida y errónea opinión de un supuesto peor pronóstico de los pacientes con ICDS frente a aquellos con ICFSP.

En este artículo se demuestra el beneficio en términos de mortalidad y reintegros evitados tanto con el tratamiento con IECAs como con  $\beta$ -bloqueadores en los pacientes con ICDS, en el mismo sentido que los ensayos clínicos con estos fármacos. Aun así, no deja de sorprender tal beneficio en un periodo corto de tiempo de seguimiento, sobre

todo cuando los ensayos clínicos requirieron de seguimientos más prolongados para poder demostrar un beneficio aún menor al descrito en este artículo.

Por otra parte, si bien aumentó la prescripción de dichos fármacos (IECAs y  $\beta$ -bloqueadores) en los pacientes con ICFSP ingresados, no se pudo delimitar que éstos determinaran un mejor pronóstico, en consonancia con la ausencia de un beneficio demostrado en este grupo de pacientes con IC. El mal pronóstico de estos pacientes, de igual cuantía que el de los pacientes con ICDS, no se ha visto modificado tampoco en ensayos clínicos. Sólo en el estudio CHARM-Preserved<sup>2</sup>, en el que realmente fue la adición de un ARA II (candesartán) al tratamiento optimizado con IECAs, se obtuvo un beneficio en la tasa de reintegros, pero sólo a largo plazo (3 años).

Como indican los autores, una limitación añadida del estudio es la ausencia de datos de FE en el 15% de los pacientes, que eran excluidos del estudio si bien, dado el elevado número de pacientes que comprendía, era poco probable que alterara los resultados de forma ostensible.

#### Consideraciones finales

Los datos del registro OPTIMIZE-HF permiten establecer el pronóstico similar en cuanto a mortalidad, con o sin reintegro, de los pacientes con ICDS e ICFSP, incluso cuando se adoptan diferentes valores de FE para definir esta última. El elevado número de pacientes incluidos y el riguroso seguimiento permiten adoptar conclusiones robustas en este sentido. Por otra parte, si bien se intentó minimizar y ajustar por potenciales variables que indujeran un sesgo de indicación en cuanto a la medicación prescrita, mediante métodos estadísticos muy sensibles, como los *propensity score*, no se puede descartar la presencia de potenciales confundentes que influyeran en los resultados, pero fundamentalmente en la variable resultado de mortalidad a corto-medio plazos.

#### Bibliografía

1. Bahtia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269.
2. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.

## Prevalencia y significado pronóstico de los estadios de insuficiencia cardíaca: aplicación de los criterios de estadiaje del *American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure* en la comunidad

Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the *American College of Cardiology/American Heart Association heart failure* staging criteria in the community

Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. *Circulation* 2007; 115: 1563-1570.

La IC es un síndrome de carácter progresivo asociado a una importante morbimortalidad. La clasificación del ACC/AHA de 2005 (*Circulation* 2005, vol 112, pp 1825-52) pretende hacer énfasis en la importancia de la detección precoz de los factores de riesgo que conducen a ella, así como en la intervención precoz para prevenir su aparición. Sin embargo, la prevalencia de los estadios propuestos, así como su posible asociación con diferencias en la mortalidad, son desconocidas. El presente trabajo se diseñó para responder a estas dos cuestiones.

Los autores analizan, transversalmente, una muestra aleatoria de población no hospitalizada compuesta por 2.029 sujetos mayores de 45 años pertenecientes al condado de Olmsted (Minnesota). Los pacientes se clasificaron en los diferentes estadios después de revisar sus historiales médicos, contestar a un cuestionario de síntomas y exploración física y un estudio ecocardiográfico normalizado. Los estadios considerados fueron: O, sujetos sanos; A, factores de riesgo para IC (sólo se consideraron la hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad coronaria); B, alteraciones cardíacas asintomáticas; C, síntomas de IC; D, IC grave con síntomas refractarios.

En la cohorte estudiada los principales resultados fueron:

	Prevalencia (%)	BNP pg/ml	Supervivencia 5 años (%)
O	32	26	99
A	22	32	97
B	34	53	96
C	12	137	75
D	0,2	353	20

El estudio demuestra claramente que la clasificación propuesta por la ACC/AHA tiene sentido desde un punto de vista conceptual, neurohormonal y pronóstico. Llama la atención el porcentaje de población comprendido en los estadios A y B y el empeoramiento del pronóstico asociado a la progresión a la clase C. Ambas circunstancias abogan nitidamente por el desarrollo de estrategias de detección precoz de la disfunción ventricular y prevención de su progresión a estadios sintomáticos, de peor pronóstico.

Cabe hacer algún comentario adicional. La cohorte de población analizada está compuesta en un 90% por sujetos de raza blanca, menos expuestos a las complicaciones cardiovasculares que los de otras razas. En segundo lugar, los factores de riesgo escogidos para clasificar a las personas en el estadio A se escogieron con un criterio conservador, que incluye tan sólo a los 4 más clásicos, pero excluyen otros potencialmente influyentes. En tercer lugar, la población clasificada en el estadio B varía en dependencia de que se incluyan o no los grados de disfunción diastólica más leves (34% vs 23% respectivamente). Estas tres circunstancias hacen que posiblemente la magnitud del problema se haya infraestimado.

El estadio C en este estudio es más prevalente que en otros estudios clásicos (12% vs 2%). Ello se debe a que se incluyeron pacientes con disfunción ventricular y limitación de las actividades de la vida diaria, por disnea o fatiga, que no cumplían criterios de Framingham (clasificados en un estadio C1, 9,6%), mientras que, sí cumplían éstos, se clasificaron como C2 (2,2%, prevalencia similar a la de los estudios clásicos). No obstante, el hecho de que haya diferencias en la supervivencia entre los estadios B y C en su conjunto (el riesgo de muerte se multiplica por 5) y que el

BNP doble su concentración al pasar de un estadio al siguiente, confiere solidez a la clasificación de acuerdo a los criterios seguidos en el estudio.

La conclusión más importante de cara a la práctica clínica es que el desarrollo de limitaciones para el ejercicio físico, aun leves, en personas predispuestas a sufrir IC, conlleva un claro incremento del riesgo de muerte. Por lo tanto, debería identificarse, tan pronto como fuera posible, a los sujetos en estadio B (todavía asintomáticos) o C1 (poco

sintomáticos) para proceder a un diagnóstico e intervención terapéutica apropiados.

El estudio también tiene interés para la estimación de los recursos necesarios en una población concreta de cara al diseño de unidades funcionales de IC, o consultas monográficas e incluso ensayos clínicos u otros estudios de investigación.

Juan I. Pérez Calvo — Médico Internista





**NOMBRE DEL MEDICAMENTO LOBIVON® 5 mg comprimidos. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido de Lobivon® 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® 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® 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 digoxina 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®. El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a 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 un empeoramiento transitorio 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 la filitación 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® 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 hepática o función hepática alterada. Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos. Además, como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, Lobivon® está contraindicado en: Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-auricular. Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial. Feocromocitoma 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 vagales 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 en 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 vasoconstricción arterial coronaria mediada 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 verapamil o 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". Metabólica/Endocrino: Lobivon® 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 hiperfritidismo. 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 anafilácticas. 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 a galactosa, 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, cibenolol, flecaidina, disipiramide, lidocaina, mexiletina, propafenolol); 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 verapamil/diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamil 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 anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente esté tomando Lobivon®. 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: Glucósidos digitales: 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 las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): 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, antidepresivos (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, tioridazina 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® puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. Combinando nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto 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/recién 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-1 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® 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 moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia. Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); cefalea, vértigo, parestesia. Muy raras ( $> 1/10.000$ ); síncope. Trastornos oculares: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); visión alterada. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); bradicardia, insuficiencia cardíaca, entumecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. Trastornos vasculares: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); hipotensión (aumento del claudicación intermitente). Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); disnea. Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); broncoespasmo. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); estreñimiento, náuseas, diarrea. Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); dispepsia, flatulencia, vómitos. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); prurito, rash aritmatozo. Muy raras ( $> 1/10.000$ ); edema angioneurótico, agravamiento de la psoriasis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes ( $> 1/100$  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 oculo-mucocutánea de tipo proctolol. 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, ambas observadas 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 hipotensión 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 sobredosisación con Lobivon®. Síntomas: Los síntomas de sobredosisación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda. Tratamiento: En el caso de sobredosisación 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 vagales importantes deben tratarse por administración de atropina o metiltropina. 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 hidrocloreto 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 IVA 16,11 Euros. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.



GRUPO  
**MENARINI**  
www.menarini.es



**Lobivon es eficaz y seguro** en pacientes ancianos y muy ancianos con insuficiencia cardiaca, **reduciendo** significativamente **la mortalidad total y las hospitalizaciones CV<sup>(1)</sup>**.

**EL TRATAMIENTO  
SENIORS  
EN IC**



[1] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoeks A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005); Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005 Jun;26(11):1115-1140.

[2] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Salal A, Dumitrescu D, Ferrari R, Lechat P, Solaer-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-225



Nueva indicación:  
**INSUFICIENCIA CARDIACA**

INCLUIDO EN LAS GUÍAS EUROPEAS  
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDIACA DE LA ESC<sup>(2)</sup>