



# Revista de la Sociedad Aragonesa de **CARDIOLOGÍA**



vol. 13 · nº 1. mayo 2010



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### LA NUEVA INDICACIÓN DE TELMISARTAN EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Ana Ferreira.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y REALCE TARDÍO CON GADOLINIO

Revilla Martí P, Ordoñez Rubio B.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

Domingo del Valle, Jorge; Sánchez-Rubio Lezcano, Juan;  
Moreno Esteban, Eva; Blanco González, Elisa; Sánchez Insa,  
Esther; Cay Diarte, Eduardo; Placer Peralta, Luis Javier

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### DRONEDARONA: UN NUEVO ANTIARRÍTMICO EN EL ARSENAL TERAPÉUTICO

Esther Sánchez Insa, Marta Guillén Marzo, Elisa  
Blanco González, Jorge Domingo del Valle,  
Georgina Fuertes Ferré, Jesús De Juan Montiel,  
Eduardo Cay Diarte, Luis J. Placer Peralta.

## CASO CLÍNICO

### DOLOR TORÁCICO: CAUSA O CONSECUENCIA DE TRAYECTO INTRAMIOCÁRDICO

Elena Castilla Cabanes, Elisa Blanco González, Pedro  
Marcos-Alberca Moreno, José Luis Zamorano Gómez

## IMAGEN

### IMAGEN DE PLACA COMPLICADA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Elisa Blanco González, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Cristina  
Moreno Ambroj, Isabel Calvo Cebollero, Luis Placer Peralta

Presidenta: Dra. María Pilar Portero Pérez  
Vicepresidenta: Dra. María Teresa Villaroel Salcedo  
Secretario: Dr. José Ramón Ruiz Arroyo  
Tesorera: Dra. Ana Portolés Ocampo  
Editora: Dra. Beatriz Ordoñez Rubio  
Vocal: Dr. Edmundo Molinero Herguedas  
Vocal de Médicos Residentes: Dr. Rubén Casado Arroyo  
Presidente electo: Dr. Javier Gracia Balaguer  
Secretario electo: Dr. José María Vallejo Gil

Comité editorial

Dr. Alfonso del Río  
Dr. Luis Placer  
Dr. José Antonio Casasnovas  
Dra. Montse León  
Dr. José Antonio Diarte  
Dra. Juana Pelegrín  
Dr. Jesús Luis Jiménez Borreguero  
Dr. Isaac Lacambra  
Dr. Fernando Sorribas  
Dra. Eva Andrés (asesora estadística)

SEDE:

C/ Madre Ràfols, 2, Edificio Aida, planta 7, oficina 4. 50004 Zaragoza

Publicación semestral (dos números al año)

ISSN 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología  
Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

S.V. 95001 R

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita.

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

Imprime: Navarro & Navarro Impresores  
Arzobispo Apaolaza 33-35  
50009 Zaragoza

# ÍNDICE

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### LA NUEVA INDICACIÓN DE TELMISARTAN EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Ana Ferreira.

3

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y REALCE TARDÍO CON GADOLINIO

Revilla Martí P, Ordoñez Rubio B.

10

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

Domingo del Valle, Jorge; Sánchez-Rubio Lezcano, Juan; Moreno Esteban, Eva;  
Blanco González, Elisa; Sánchez Insa, Esther; Cay Diarte, Eduardo; Placer Peralta, Luis Javier

18

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### DRONEDARONA: UN NUEVO ANTIARRÍTMICO EN EL ARSENAL TERAPÉUTICO

Esther Sánchez Insa, Marta Guillén Marzo, Elisa Blanco González, Jorge Domingo del Valle,  
Georgina Fuertes Ferré, Jesús De Juan Montiel, Eduardo Cay Diarte, Luis J. Placer Peralta.

27

---

## CASO CLÍNICO

### DOLOR TORÁCICO: CAUSA O CONSECUENCIA DE TRAYECTO INTRAMIOCÁRDICO

Elena Castilla Cabanes, Elisa Blanco González,  
Pedro Marcos-Alberca Moreno, José Luis Zamorano Gómez

33

---

## IMAGEN

### IMAGEN DE PLACA COMPLICADA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Elisa Blanco González, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Cristina Moreno Ambroj,  
Isabel Calvo Cebollero, Luis Placer Peralta

41

---

# INDEX

## ARTÍCULO REVIEW

### THE NEW INDICATION FOR TELMISARTAN IN CARDIOVASCULAR PREVENTION

Ana Ferreira.

3

---

## ARTÍCULO REVIEW

### HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT

Revilla Martí P, Ordoñez Rubio B.

10

---

## ARTÍCULO REVIEW

### EVALUATION OF DIASTOLIC FUNCTION BY ECHOCARDIOGRAPHY

Domingo del Valle, Jorge; Sánchez-Rubio Lezcano, Juan; Moreno Esteban, Eva;  
Blanco González, Elisa; Sánchez Insa, Esther; Cay Diarte, Eduardo; Placer Peralta, Luis Javier

18

---

## ARTÍCULO REVIEW

### DRONEDARONE:THE NEW ANTIARRHYTHMIC ONE IN THE POSSIBILITIES OF THERAPY

Esther Sánchez Insa, Marta Guillén Marzo, Elisa Blanco González, Jorge Domingo del Valle,  
Georgina Fuertes Ferré, Jesús De Juan Montiel, Eduardo Cay Diarte, Luis J. Placer Peralta.

27

---

## CASE REPORT

### CHEST PAIN: CAUSE OR CONSEQUENCE OF MYOCARDIAL BRIDGING

Elena Castilla Cabanes, Elisa Blanco González,  
Pedro Marcos-Alberca Moreno, José Luis Zamorano Gómez

33

---

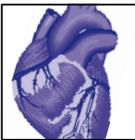
## IMAGE

### IMAGE COMPLICATED PLAQUE BY OPTICAL COHERENCE CT

Elisa Blanco González, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Cristina Moreno Ambroj,  
Isabel Calvo Cebollero, Luis Placer Peralta

41

---



## LA NUEVA INDICACIÓN DE TELMISARTAN EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

### THE NEW INDICATION FOR TELMISARTAN IN CARDIOVASCULAR PREVENTION

**Autor:**

*Ana Ferreira.*

Hospital Royo Villanova. Zaragoza

**Correspondencia:**

*Ana Ferreira.*

Hospital Royo Villanova. Zaragoza

## RESUMEN

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tanto con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), como con bloqueadores selectivos del receptor AT1 de la angiotensina II (ARAI), ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular más allá que su impacto en la reducción de la tensión arterial. El estudio HOPE(1), publicado en el año 2000, demostró que el tratamiento con el IECA ramipril en pacientes de alto riesgo vascular con y sin diabetes mellitus, reduce la morbimortalidad cardiaca en esta población. El estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril global Endpoint Trial) (2) publicado en 2008, que se complementa con el TRASCEND Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease(15), quiso demostrar la eficacia del ARAII telmisartan en pacientes de alto riesgo cardiovascular al compararlo con ramipril, y determinar el posible beneficio de la asociación de ambos.

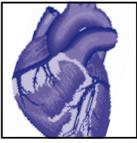
En base a los resultados obtenidos, las autoridades sanitarias han otorgado a telmisartán la indicación en la reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad aterotrombótica manifiesta (enfermedad coronaria, ictus o enfermedad arterial manifiesta) o diabetes tipo 2 con lesión de órgano diana.

## PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular. Hipertensión. Diabetes Mellitus. Ramipril. Telmisartan. Sistema renina angiotensina.

## ABSTRACT

Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with both inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, as selective AT1 receptor blockers, angiotensin II (ARB), has been shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality beyond their impact in reducing blood pressure. The HOPE (1), published in 2000 showed that treatment with the ACE inhibitor ramipril in patients at high cardiovascular risk with and without diabetes mellitus, reduce cardiac morbidity and mortality in this population.



The study ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (2) published in 2008, which is complemented by the Transcend Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) (15), wanted to demonstrate the effectiveness of ARB telmisartan in patients with high cardiovascular risk when compared with ramipril, and determine the possible benefit of the combination of both.

Based on the results, the health authorities have given the indication for telmisartan in reducing cardiovascular morbidity in patients with atherothrombotic disease states (coronary heart disease, stroke or manifest arterial disease) and type 2 diabetes with target organ damage.

#### KEY WORDS:

Cardiovascular risk. Hypertension. Diabetes Mellitus. Ramipril. Telmisartan. Renin-angiotensin system.

### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En las últimas décadas, el SRAA ha centrado gran parte de la investigación en fisiología cardiovascular. Es un sistema hormonal que, por un lado, es necesario para regular la homeostasis de los sistemas cardiovascular y renal y que por otro lado, se ha demostrado su participación en gran parte de los procesos patológicos que acontecen en el sistema cardiovascular y renal, sobretodo a través de su efector la angiotensina II (3) (Fig 1).

Como vemos representado en la figura 1, la enfermedad cardiovascular se considera un proceso evolutivo continuo, que se inicia con la incidencia de los factores de riesgo sobre el sistema cardiovascular hasta el desarrollo de las complicaciones y su desenlace terminal, la insuficiencia cardíaca. La inhibición del SRAA ha demostrado ser un objetivo de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial, digamos en la parte inicial del proceso evolutivo cardiovascular. Así, el estudio LIFE(4), con Losartán, comparado con atenolol en hipertensos con hipertrofia ventricular izda, disminuía la incidencia de ACV, sin encontrar diferencias en mortalidad total ni cardiovascular. En

el final del espectro de los pacientes con enfermedad cardiovascular está la insuficiencia cardíaca. En este grupo de paciente, primero los IECA con estudios como; SOLVD (5) y CONSENSUS (6); postinfarto con insuficiencia cardíaca con el SAVE (7), AIRE (8) y TRACE (9), lograron demostrar los beneficios en morbimortalidad. Como consecuencia, los IECA aparecen en todas las guías con indicación clase I y nivel de evidencia A en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con y sin infarto de miocardio.

Posteriormente se han ido desarrollando estudios que han demostrado beneficios equivalentes de los ARA II para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudios como: ELITE II (10) con Losartán; CHARM (11-12-13) con candesartán; y VAL-HELFT (14) con Valsartán, han supuesto para estos fármacos su indicación en insuficiencia cardíaca como alternativa a los IECA.

En el amplio grupo intermedio de pacientes con alto riesgo vascular (diabéticos o con afectación cardiovascular establecida), también se ha podido demostrar como la inhibición del SRAA reduce las complicaciones evolutivas. Así, el estudio HOPE (1), con el IECA ramipril, incluyó pacientes de alto riesgo (diabéticos con otro factor de riesgo o bien presencia de enfermedad aterosclerótica (coronaria, ictus o enfermedad arterial periférica) y comparándolo con placebo observó disminución en el end-point primario (mortalidad y morbilidad cardiovascular (IAM. ACV) en un 22% en el grupo tratado con ramipril, así como las complicaciones relacionadas con la diabetes. A raíz de estos resultados se concedió a ramipril la indicación en prevención secundaria en pacientes de alto riesgo vascular.

### ESTUDIOS ONTARGET Y TRASCEND

La finalidad del estudio ONTARGET(2) fue analizar si un ARA II con perfil farmacológico óptimo como Telmisartán, podría ser similar o superior al IECA que había demostrado más efectos beneficiosos (ramipril en el estudio HOPE). El estudio ONTARGET es el mayor de los estudios que han analizado estrategias de tratamiento para la disminución de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo.

Los objetivos específicos han sido:

- Comparar la eficacia de telmisartán con la de ramipril en prevención de los acontecimientos

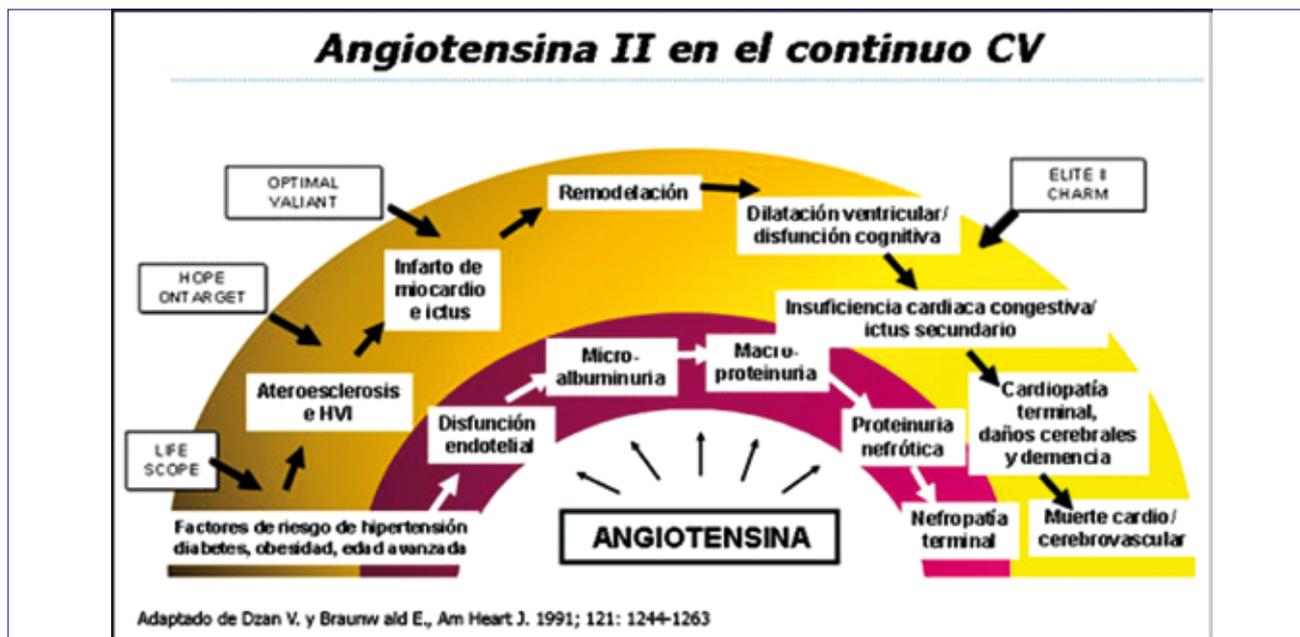


Figura 1: Papel de la Angiotensina II en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

tos cardiovasculares estimados por una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca

- Determinar si existe un beneficio añadido de la combinación de ambos

El diseño del estudio fue aleatorizado y a doble ciego con tres brazos paralelos en 25620 pacientes de alto riesgo vascular. Se distribuyeron en tres grupos terapéuticos: 8542 en el brazo de tratamiento con Telmisartán 80 mgs; 8576 en el brazo de tratamiento con ramipril 10 mg/día y 8502 individuos en los que se combinó el tratamiento con telmisartán y ramipril ( 80 mg/día y 10 mg/día respectivamente). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. El estudio paralelo TRASCEND(15) incluyó 5926 (telmisartán vs placebo en pacientes con intolerancia a IECA).

Tras un seguimiento medio de cinco años, las variables analizadas fueron:

- Variable principal compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus no mortal y hospitalización por insuficiencia cardiaca
- Variables secundarias de valoración como insuficiencia cardiaca de nuevo diagnóstico,

revascularización coronaria, desarrollo de diabetes mellitus, deterioro cognitivo/demencia, nueva aparición de fibrilación auricular e insuficiencia renal

- Otras variables como mortalidad total, angina de nueva aparición y accidente cerebrovascular transitorio

Los resultados de la variable principal combinada analizada se muestran en la fig.2 (2)

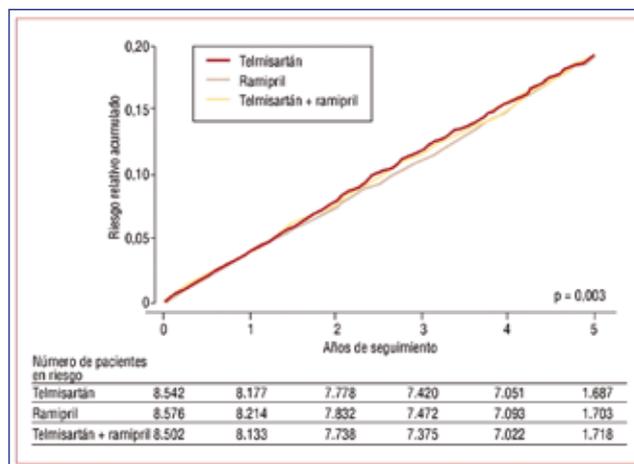
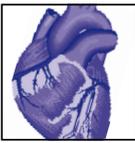


Figura 2: Riesgo acumulado de la variable principal en cada una de las ramas de tratamiento (2)

**TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en cada una de las tres ramas<sup>11</sup>**

	Ramipril	Telmisartán	Combinación
Pacientes, n	8.576	8.542	8.502
Edad (años)	66,4	66,4	66,5
Mujeres, %	27,2	26,3	26,5
Enfermedad coronaria, %	74,4	74,5	74,7
Ictus/accidente isquémico transitorio, %	21	20,6	20,9
Diabetes mellitus, %	36,7	38	37,9
PAS/PAD (mmHg)	141,8/82,1	141,7/82,1	141,9/82,1
Estatinas, %	61	62	61,8
Antiplaquetarios, %	80,5	81,1	81,1
Bloqueadores beta, %	56,5	56,9	57,4

**Tabla 1:** Características basales de los pacientes incluidos en cada una de las ramas**TABLA 2. Interrupción de la medicación en estudio en las ramas de ramipril o la combinación ramipril + telmisartán<sup>11</sup>**

	Ramipril (n = 8.576)	Ramipril + telmisartán (n = 8.502)	RR	p
Hipotensión	149	406	2,75	< 0,0001
Síncope	15	29	1,95	0,032
Tos	360	392	1,10	0,1885
Diarrea	12	39	3,28	0,0001
Angiedema	25	18	0,73	0,30
Deterioro renal	60	94	1,58	0,005
Interrupción por cualquier causa	2.099	2.495	1,20	< 0,0001

**Tabla 2:** Interrupción de la medicación en estudio en las ramas de ramipril o ramipril +telmisartan (2)

Se demuestra como la variable principal fue similar con ramipril y con telmisartán y que la terapia combinada no es mejor que ninguna de las otras 2 ramas de tratamiento.

Se demostró, además, una mejor tolerancia de telmisartán con respecto a ramipril en lo que se refiere a la aparición de hipotensión y tos.

Se observó un aumento de los efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado frente a la monoterapia con aumento de potasio sérico, la incidencia de insuficiencia renal y la necesidad de diálisis (tabla 2) lo que conllevó una mayor interrupción del tratamiento.

Los pacientes que mostraron efectos adversos con la dosis inicial de ramipril quedaron incluidos en el TRASCEND con diseño y variables idénticos al ONTARGET. Tras el seguimiento a 5 años, los pacientes mostraron tendencia hacia una mejor evolución con telmisartán con respecto a placebo en lo referente al objetivo primario (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ingreso por insuficiencia cardiaca). Es de destacar que el tratamiento con telmisartán

redujo significativamente los ingresos por causa cardiovascular, la hipertrofia ventricular izquierda y la combinación de complicaciones microvasculares y macrovasculares incluida la albuminuria. El grupo de placebo necesitó significativamente más diurético y calcioantagonistas para control de la tensión arterial hasta los límites establecidos.

## CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Las principales conclusiones de los estudios ONTARGET y TRASCEND son las siguientes:

- La no inferioridad de telmisartán sobre ramipril en una población de alto riesgo (diabéticos con otro factor de riesgo o evidencia de enfermedad aterosclerótica).
- La mejor tolerabilidad de telmisartán con respecto a ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular
- La combinación de telmisartán y ramipril en esta población de alto riesgo cardiovascular

no aporta beneficios con respecto a monoterapia en cuanto a la reducción del riesgo y al control tensional, es peor tolerada (hipotensión, diarrea), y acompaña mayor riesgo de complicaciones (hipertensión, deterioro de función renal)

La consecuencia inmediata del estudio es que telmisartán se convierte en una alternativa al ramipril, por su mejor tolerancia, para conseguir reducciones de la tensión arterial y ha demostrado equivalencia en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares.

Gracias a los resultados de estos estudios telmisartán es el único antagonista receptor de la angiotensina II (ARA II) que recientemente ha obtenido un dictamen positivo del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento, la EMA (siglas en inglés de European Medicines Agency) para esta indicación y desde primeros de Marzo de 2010, las autoridades sanitarias españolas le han concedido esta indicación:

- La reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (con historia de enfermedad coronaria, ictus, o enfermedad arterial periférica) o
- Diabetes tipo 2 con lesión de órgano diana documentada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Sleight J, Bosch J, Davies R, Degenais G; the Herat Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-53
2. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk or cardiovascular events. *N Eng J Med* 2008; 358:1547-59
3. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease Therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7:3-14
4. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, deFaire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
5. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. The SOLVD investigators. *N Eng J Med* 1992; 327:685-91
6. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS trial Study group. *N Eng J Med* 1987; 316:1429-35
7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992; 327:669-77
8. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8
9. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the antidiabetic-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study group. *N Eng J Med* 1995;333:669-77
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial –The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting inhibitors: The Charm alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6
12. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: The Charm added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777-81
14. Cohn JN, Tognoni G. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;345:1667-75
15. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRASCEND) Investigators. Effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors; a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83

**MICARDIS**<sup>®</sup>  
TELMISARTAN



**NUEVA  
INDICACIÓN**

# EL PRIMER Y ÚNICO ARA II INDICADO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR:

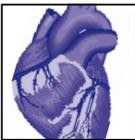
Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con:

- **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROTROMBÓTICA MANIFIESTA:**
  - Historia de enfermedad coronaria
  - Ictus
  - Enfermedad vascular periférica
- **DIABETES MELLITUS TIPO 2 con lesión de órgano diana documentada**

## YA NADA ES LO MISMO



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Micardis 80 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán. Excipientes: Cada comprimido contiene 338 mg de sorbitol (E420). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido. Comprimidos blancos, oblongos, con el código "52H" grabado en una cara y el logo de la compañía en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** **Hipertensión.** Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos. **Prevención cardiovascular.** Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con: i) enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus, o enfermedad vascular periférica) o ii) diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana documentada. **4.2 Posología y forma de administración.** Tratamiento de la hipertensión esencial: La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consigue alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento (ver sección 5.1). **Prevención cardiovascular:** La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la morbilidad cardiovascular. Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la tensión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva. Telmisartán puede tomarse con o sin alimentos. **Poblaciones especiales de pacientes:** **Insuficiencia renal:** No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor de 20 mg (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios (ver sección 4.4). **Pacientes de edad avanzada.** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. **Pacientes pediátricos.** Micardis no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1). Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6). Trastornos obstructivos biliares. Insuficiencia hepática grave. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Embarazo:** No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6). **Insuficiencia hepática:** Micardis no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido. Micardis debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. **Hipertensión renovascular.** En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal. **Insuficiencia renal y trasplante renal:** Cuando se administra Micardis a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Micardis en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente. **Hipovolemia intravascular:** En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de Micardis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de la administración de Micardis. **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han notificado casos de hipotensión, síncope, hipotatemia, y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en individuos susceptibles, especialmente si se utilizan en combinación con otros medicamentos que afectan a este sistema. Por lo tanto no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. añadiendo un inhibidor de la ECA a un antagonista de los receptores de la angiotensina II) en pacientes con la presión arterial ya controlada y debe limitarse a casos individualmente definidos con estrecha monitorización de la función renal. **Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperpotenemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8). **Aldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán. **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:** Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. **Hipertatemia:** El uso de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hipertatemia. La hipertatemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes. Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hipertatemia son: - Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años). - La combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona u/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hipertatemia son sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim. - Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso). Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en pacientes de riesgo (ver sección 4.5). **Sorbitol:** Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Micardis. **Diferencias étnicas:** Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra. **Otras:** Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hipotatemia (ver sección 4.4). El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hipotatemia (sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim). La incidencia de hipertatemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por ejemplo, conlleva menor riesgo siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso. **Uso concomitante no recomendado.** **Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:** Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorid, los suplementos de potasio, o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipotatemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero. **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero. **Uso concomitante que requiere precaución.** **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces. En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación. **Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa):** Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotatemia al iniciar tratamiento con telmisartán. **A tener en cuenta en el uso concomitante.** **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto hipotensor de telmisartán puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepressivos. **Corticosteroides (administración sistémica):** Disminución del efecto hipotensor. **4.6 Embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4). No existen datos suficientes sobre la utilización de Micardis en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipotatemia). (Ver sección 5.3). Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4). **Lactancia:** Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Micardis durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria, debe tenerse presente que con el tratamiento antihipertensivo pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia. **4.8 Reacciones adversas.** La incidencia global de acontecimientos adversos descrita con telmisartán (41,4 %) fue, por lo general, comparable a la del placebo (43,9 %), en ensayos controlados en pacientes tratados para la hipertensión. La incidencia de los acontecimientos adversos no estuvo relacionada con la dosis y no mostró correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes. El perfil de seguridad de telmisartán en pacientes tratados para la reducción de la morbilidad cardiovascular fue consistente con el obtenido en pacientes hipertensos. Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de ensayos clínicos controlados de pacientes tratados para la hipertensión y de informes post-autorización. El listado también contempla las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que suponen la discontinuación del tratamiento reportadas en tres estudios clínicos a largo plazo que incluyeron 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular durante 6 años. Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Infecciones e infestaciones.** Poco frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis. Infección del tracto urinario incluyendo cistitis. Frecuencia no conocida: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Poco frecuentes: Anemia. Raros: Trombocitopenia. Frecuencia no conocida: Eosinofilia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Raros: Hipersensibilidad. Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuentes: Hiperpotatemia. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: Depresión, insomnio. Raros: Ansiedad. **Trastornos del sistema nervioso.** Poco frecuentes: Síncope. **Trastornos oculares.** Raros: Trastornos visuales. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: Vértigo. **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: Bradicardia. Raros: Taquicardia. **Trastornos vasculares.** Poco frecuentes: Hipotensión<sup>1</sup>, hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: Disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos. Raros: Malestar de estómago, sequedad de boca. **Trastornos hepatobiliares.** Raros: Función hepática anormal/trastorno hepático. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: Hiperhidrosis, prurito, exantema. Raros: Eritema, angioedema, dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica, eccema. Frecuencia no conocida: Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuentes: Mialgia, dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares. Raros: Artralgia, dolor en las extremidades. Frecuencia no conocida: Dolor en los tendones (síntomas similares a los de tendinitis). **Trastornos renales y urinarios.** Poco frecuentes: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad). Raros: Enfermedad pseudogripal. **Exploraciones complementarias.** Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre. Raras: Aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina. <sup>1</sup> En el ensayo PROFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido (ver sección 5.1). <sup>2</sup> Reportada como común en pacientes con presión sanguínea controlada tratados con telmisartán sumado a los cuidados estándar para la reducción de la morbilidad cardiovascular. **4.9 Sobredosis.** La información disponible en relación a la sobredosis en humanos es limitada. **Síntomas:** Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. **Tratamiento:** Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe ser estrechamente monitorizado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos en suero. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Povidona (K25). Meglumina. Hidróxido sódico. Sorbitol (E420). Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) o PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister contiene 7 ó 10 comprimidos. Tamaños de envase: Blisters con 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos o blisters unidosis precortados con 28 x 1 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de conservación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/98/090/005 (14 comprimidos). EU/1/98/090/006 (28 comprimidos). EU/1/98/090/007 (56 comprimidos). EU/1/98/090/008 (98 comprimidos). EU/1/98/090/014 (28 x 1 comprimidos). EU/1/98/090/016 (84 comprimidos). EU/1/98/090/018 (30 comprimidos). EU/1/98/090/020 (90 comprimidos). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 1998. Fecha de la última renovación: 16 de diciembre de 2008. **10. PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:** Micardis 80 mg, 28 comprimidos, PVP (IVA): 33,28€. Régimen de prescripción y dispensación: con receta médica, reembolsable por la Seguridad Social.



## MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y REALCE TARDÍO CON GADOLINIO

### HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT

#### Autores:

<sup>a</sup>Revilla Martí P, <sup>b</sup>Ordoñez Rubio B.

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza. España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España

#### Correspondencia:

Pablo Revilla Martí.

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"  
Avenida San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza. España  
pablorevillamarti@gmail.com

#### RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente y es la principal causa de muerte súbita en jóvenes. La existencia de una opción terapéutica no exenta de complicaciones como el desfibrilador automático implantable, implica la necesidad de valorar el riesgo de muerte súbita en los pacientes. Con la introducción de la resonancia cardíaca y el realce tardío es posible detectar la presencia de fibrosis miocárdica in vivo. Evaluamos el estado actual del realce tardío con gadolinio en la estratificación del riesgo de muerte súbita

#### PALABRAS CLAVE:

Miocardiopatía hipertrófica. Muerte súbita cardíaca. Resonancia magnética cardíaca. Realce tardío.

#### ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common genetic heart disease and the main cause of sudden cardiac death in the young. The implantable cardioverter-defibrillator appears to be the most effective treatment modality to prevent sudden cardiac death, which means that patients should undergo a risk stratification assessment. Myocardial fibrosis can be detected by late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging. We evaluate the role of late gadolinium enhancement in risk stratification of sudden death.

#### KEY WORDS:

Hypertrophic cardiomyopathy. Sudden cardiac death. Cardiac resonance imaging. Delayed enhancement.

#### INTRODUCCIÓN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Hace más de cincuenta años, Robert Donald Teare, anatomopatólogo del hospital Saint George de Londres realizó la primera descripción contemporánea de la miocardiopatía hipertrófica (MCH).<sup>1-2</sup> Desde entonces esta enfermedad ha sido objeto de estudio e investigación por parte de numerosos grupos.

La MCH es probablemente la enfermedad cardiovascular hereditaria más frecuente con una prevalencia en la población general del 0.2% (1 de cada 500 habitantes).

Se caracteriza por la presencia de un ventrículo izquierdo hipertrofiado, no dilatado, en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producir dicha hipertrofia, e independiente de la existencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante causada por más de 500 mutaciones en 11 genes distintos.<sup>3-4</sup>

La variedad en las manifestaciones y curso clínico de la MCH hace que sea una enfermedad difícil para la valoración por parte del clínico, pudiendo ser la primera manifestación, la más devastadora de la enfermedad: la muerte súbita cardíaca. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la muerte súbita es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Sin embargo la mayoría de los pacientes presentan una evolución favorable, permaneciendo asintomáticos o con escasos síntomas a lo largo de los años.

El diagnóstico se lleva a cabo con la realización de un ecocardiograma. Puede sospecharse a partir de la auscultación de un soplo, historia familiar de MCH, aparición de síntomas o anomalías en el electrocardiograma. Aunque en el pasado recibió el nombre de miocardiopatía hipertrofica obstructiva, sólo aproximadamente el 25 % de los pacientes presenta obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.<sup>5</sup> El grosor de la pared del ventrículo izquierdo se considera normal si es igual o inferior a 12 mm., estableciéndose el diagnóstico de leve para 13-15 mm. y masivo por encima de 30 mm.<sup>6</sup>

La identificación de pacientes con alto y bajo riesgo de presentar muerte súbita cardíaca es un importante pero complicado aspecto del manejo de la MCH debido a la existencia de una opción terapéutica como es el desfibrilador automático implantable (DAI) pero que no está exento de complicaciones,<sup>7</sup> teniendo en cuenta que la edad del primoimplante sería menor que en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica. Intentando la identificación de estos subgrupos de pacientes se establecieron una serie de factores de alto riesgo para muerte súbita que incluyen: taquicardia ventricular sostenida, historia familiar de muerte prematura relacionada con MCH (en especial si es súbita en familiares cercanos), síncope o presíncope de repetición y/o en relación con el ejercicio, presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) en el registro Holter

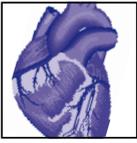
de 48 horas, respuesta hipotensora con el ejercicio y presencia de un grosor ventricular mayor de 30 mm.

Se ha objetivado que la mayoría de los pacientes con hipertrofia severa o TVNS no mueren súbitamente y que muchas muertes súbitas ocurren en pacientes con grosos máximos menores de 30 mm y sin TVNS en el registro Holter. Es por esto que existe una importante necesidad de estratificar el riesgo de muerte súbita en los pacientes con MCH más allá de los criterios de riesgo clásicos. Los pacientes que agrupan varios factores de riesgo o que no presentan ninguno de éstos son bien clasificados según los factores de riesgo de muerte súbita clásicos.<sup>8</sup> El problema aparece en aquellos pacientes con un solo factor de riesgo para muerte súbita; es en éstos en los que el realce tardío con gadolinio podría aportar información.

## VALOR DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA

Durante muchos años la investigación en este campo se vio enlentecida por la ausencia de técnicas de imagen in vivo que pudieran poner de manifiesto la estructura del miocardio. Con el auge de la resonancia magnética cardíaca (RMC) y en especial con las técnicas de realce tardío con contraste se ha abierto un nuevo camino a la hora de poder valorar el riesgo de muerte súbita en pacientes con MCH. Se trata de una prueba de imagen no invasiva con una gran sensibilidad para detectar anomalías del miocardio tanto de origen isquémico como no isquémico.<sup>9-10</sup>

El estudio mediante RMC para valoración del infarto agudo de miocardio empleando trazadores basados en el manganeso fue utilizado por primera vez en 1982.<sup>11</sup> Actualmente se utiliza gadolinio quelado.<sup>12</sup> Dichos compuestos presentan una rápida difusión desde los capilares hacia el espacio intersticial, no pudiendo atravesar las membranas celulares intactas de los miocitos. Cuando se administra en bolo (dentro de los distintos protocolos de estudio con gadolinio) se acumula en todo el intersticio del miocardio, tanto sano como fibrótico. Posteriormente, tras unos minutos el gadolinio aumenta su concentración en las zonas en las que la membrana celular está dañada y en las que hay mayor espacio intersticial por edema o fibrosis entre otras, debido a un mayor volumen de distribución

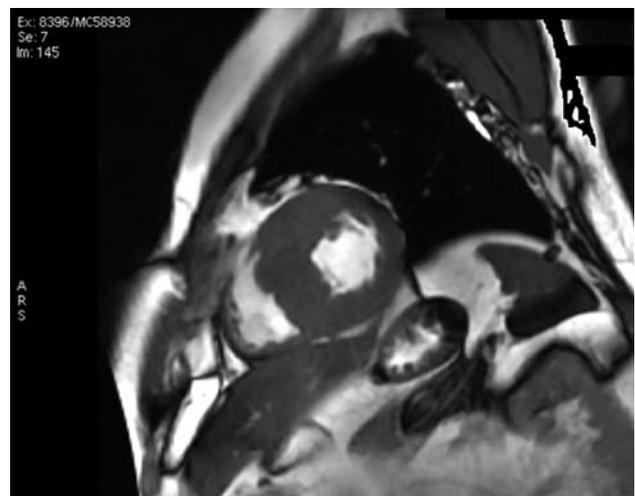
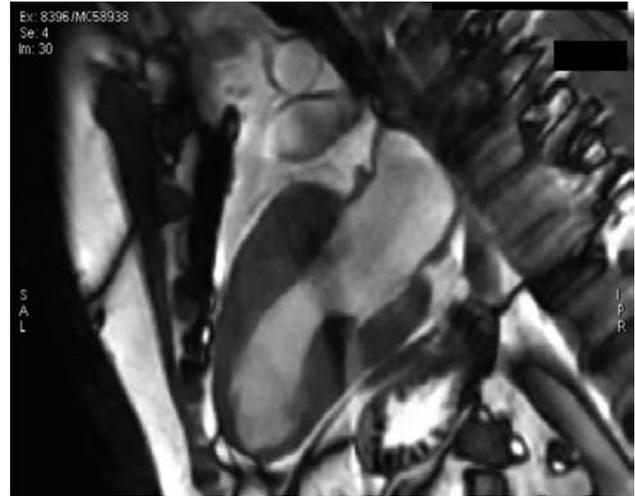


y una cinética de eliminación más lenta.<sup>13-14</sup> Recientemente se han desarrollado y perfeccionado las secuencias que encuentran sutiles diferencias regionales en cuanto a concentración miocárdica de gadolinio (inversión-recuperación).<sup>15</sup> El operador selecciona el tiempo de inversión (TI) que es el tiempo transcurrido hasta la anulación del tejido miocárdico sano; de tal manera que éste último aparece negro y el miocardio patológico aparece blanco brillante como resultado de la captación tardía de gadolinio. Valorando conjuntamente la ausencia de gadolinio con la alteración de la motilidad regional de cada segmento miocárdico se puede realizar una valoración de la potencial recuperación contráctil<sup>16</sup> de éste miocardio tras una intervención terapéutica (ya sea tras revascularización en el caso del miocardio hibernado, ya sea evolución temporal en el caso de la conmoción miocárdica). También es útil para predecir la efectividad de la resincronización en caso de asincronía ventricular y para valoración etiológica y pronóstica en el caso de insuficiencia cardiaca.

Estas zonas de realce tardío con gadolinio (RTG) en pacientes con infarto de miocardio corresponden regiones cicatriciales, de necrosis, y en pacientes con MCH representan miocardio fibrosado o cicatricial. El porcentaje de pacientes con MCH que presentan áreas con RTG varía de unos estudios a otros pero cuando está presente, representa de media un 10% del volumen miocárdico del ventrículo izquierdo. Teniendo en cuenta que el RTG puede presentar cualquier patrón, distribución o localización en el miocardio, se ha demostrado una relación significativa entre las áreas con RTG y el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo.<sup>17</sup> Moon et al. fueron los primeros en demostrar la correlación entre áreas con RTG y fibrosis miocárdica.<sup>18</sup> La fibrosis miocárdica puede aparecer también en otras formas de hipertrofia ventricular izquierda como son la hipertensión arterial y estenosis aórtica entre otras y en ellas el RTG se pone de manifiesto en función de la severidad del remodelado.<sup>19</sup>

### VALOR DEL REALCE TARDÍO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

En cuanto al significado clínico del RTG, se ha observado una gran disparidad en cuanto a extensión y patrones de éste, lo que ha llevado a pensar que no

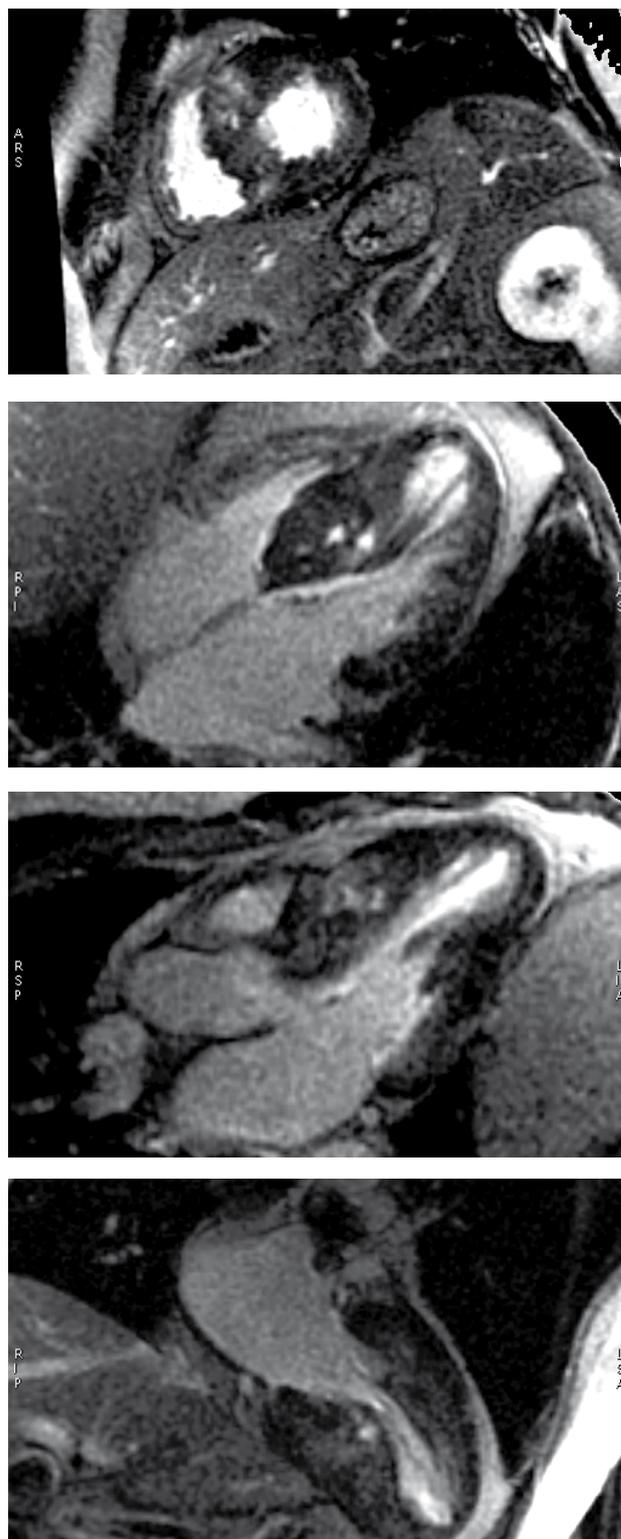


**Figura 1:** Steady-state free precession (SSFP) dos cámaras, cuatro cámaras y eje corto medial. Se observa hipertrofia de cara anterior basal, septo basal y medio y cara inferior medial.

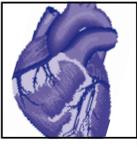
es una enfermedad única sino un conjunto de trastornos relacionados.<sup>7,16</sup> La mayoría de los estudios en pacientes con MCH que han empleado la RMC con RTG han puesto de manifiesto la presencia de RTG tanto en pacientes asintomáticos y de bajo riesgo como en los de alto riesgo, por lo que la sola presencia de RTG aparentemente no constituye por si sola un factor de riesgo de muerte súbita.<sup>7,20,21-23</sup> Sin embargo, se ha demostrado la existencia de una relación significativa entre la extensión del RTG y los marcadores de muerte súbita<sup>7</sup> así como con la progresión de la enfermedad hacia la disfunción diastólica y marcadores indirectos de la misma.<sup>22-24</sup> El estadio final de la MCH corresponde a la disfunción sistólica, demostrándose una relación inversa entre la extensión de RTG y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>25</sup> por lo que se considera un factor independiente predictor de disfunción sistólica.<sup>17</sup> En algunos estudios anatómopatológicos, los pacientes con MCH que evolucionan rápidamente hacia insuficiencia cardiaca presentaban en el momento del trasplante mayor extensión de la fibrosis miocárdica de ventrículo izquierdo.<sup>26</sup>

Las áreas con RTG son más comunes en aquellos segmentos en los que la hipertrofia ventricular izquierda es mayor.<sup>7,20,27</sup> Los patrones de distribución de la hipertrofia y el RTG más frecuentes según un estudio reciente son anteroseptal e inferoseptal (Figura 1) y no se corresponden con la distribución de ninguna arteria epicárdica.<sup>21</sup> El patrón morfológico consiste en segmentos hipertrofiados parcheados (Figura 2) segmentos hipertrofiados separados entre sí por otros no hipertrofiados) consecuentes con una hipertrofia determinada por una cardiomiopatía determinada genéticamente y no por una sobrecarga de presión.<sup>27</sup> Por contra, en la hipertensión arterial y en la estenosis aórtica no se identificaron patrones de fibrosis.<sup>19</sup>

La fibrosis miocárdica y la desorganización celular se han postulado como posible sustrato arritmogénico de la muerte súbita.<sup>28</sup> La taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son los principales mecanismos que llevan a tal desenlace.<sup>29</sup> En los jóvenes que presentan muerte súbita se observa desorganización severa de los miocitos y leve hipertrofia y fibrosis, mientras que en los pacientes de mayor edad, la fibrosis se postula como el sustrato para desarrollo de insuficiencia cardiaca y un



**Figura 2:** Secuencia inversión-recuperación. Se observa realce intramiocárdico focal a nivel septo basal anterior e inferior.



factor de riesgo para presentar arritmias ventriculares primarias.<sup>21</sup> La relación entre la extensión del RTG y la presencia de TVNS se ha estudiado sin encontrarse una relación significativa pero sí una clara tendencia.<sup>28</sup> Estos hallazgos sugieren que la técnica puede ser capaz de demostrar un sustrato arritmogénico inestable que lleve a una mejor estratificación del riesgo de muerte súbita.<sup>30</sup>

Los pacientes sin factores de riesgo o con varios de ellos, pueden ser asignados con mayor facilidad a un grupo de riesgo mientras que los pacientes entre ambos grupos son en los que se precisan mayor número de herramientas para la toma de decisiones. El papel de la resonancia magnética con realce tardío con gadolinio necesita de más estudios que ayuden a definir su valor en el pronóstico de la miocardiopatía hipertrófica.<sup>25,31</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
2. McKenna WJ, Sen-Chowdhry S. De Teare a nuestros días: una odisea de cincuenta años en la miocardiopatía hipertrófica, un paradigma en la lógica del proceso de descubrimiento [editorial]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(12):1239-44.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-1713.
5. Braunwald E, Scidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:1312-16.
6. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002; 287(10):1308-20.
7. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-67.
8. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
9. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472-9.
10. Isbell DC, Kramer CM. The evolving role of cardiovascular magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2006;27:20-31.
11. Goldman MR, Brady TJ, Pykett IL, Burt CT, Buonanno FS, Kistler JP et al. Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts. *Circulation* 1982;66:1012-6.
12. Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984;153:165-9.
13. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Rudd R. Myocardial gadolinium-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94:3318-26.
14. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* 2001;218:703-10.
15. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
16. Mahrholdt H, Wagner A, Choi K, Elliot M, Bonow Ro et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
17. Kelley-Hedgpeath A, Maron MS. Imaging techniques in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:135-41.
18. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Siew YH, Burke M et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;43:2260-64.
19. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):284-91.
20. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliot MD, Klocke FJ et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
21. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S et al. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic

- stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualization of local fibrosis. *Heart* 2006;92:1447-51.
22. Choi DS, Ha JW, Choi B, Yang WI, Choi EY, Rim SJ et al. Extent of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance and its relation with left ventricular diastolic. *Circ J* 2008; 72(9):1449-53.
  23. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K, Uenura S, Tanigawa T, Okinaka T et al. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circ J* 2008;72:378-83.
  24. Dumont CA, Montserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernández X, Peteiro J et al. Significado clínico del realce tardío de gadolinio con resonancia magnética en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(1):15-23.
  25. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C et al.: Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1:184-91.
  26. Cannon RO 3rd. Assessing risk in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1016-8.
  27. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivetto I et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3):220-8.
  28. Dimitrow PP, Klimeczek P, Vliegthart R, Pasowicz M, Oudkerk M, Podolec P et al. Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:77-83.
  29. Pujadas S, Carreras F, Arrastio X, Leta R, Vila M, Subirana MT et al. Detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica en la miocardiopatía hipertrófica mediante cardiorresonancia magnética con contraste. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(1):10-14.
  30. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM et al.: Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369-74.
  31. Moon JC. ¿Qué significa la captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica? [editorial]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(1):1-4.



Protege lo que de verdad importa

La naturaleza ha inventado  
sus propias formas de protegerse.

Nosotros,  
**kalpress320**  
Valsartán



## Ficha técnica

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** KALPRESS 320 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán. Para consultar la lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos de color violeta grisáceo, ovalados, con los bordes biselados, ranurados en una cara con la marca "DC" en un lado de la ranura y "DC" en otro lado de la ranura y "NVR" en la cara contraria del comprimido. La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Hipertensión: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **Posología y forma de administración:** *Posología Hipertensión:* La dosis de inicio recomendada de KALPRESS es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y se alcanzan efectos máximos en 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 160 mg y a un máximo de 320 mg. KALPRESS puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. La adición de un diurético como hidroclorotiazida, disminuirá todavía más la presión arterial de estos pacientes. *Método de administración:* KALPRESS puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con agua. *Información adicional sobre poblaciones especiales:* Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal:* No se necesita ningún ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*) *Insuficiencia hepática:* En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg. KALPRESS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con colestasis (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo*). *Pacientes pediátricos:* No se recomienda la administración de KALPRESS a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia*). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Hiperpotasemia:* No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio. *Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:* Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con KALPRESS. La depleción de sodio y/o de volumen deberá corregirse antes del tratamiento con KALPRESS; p.ej., reduciendo la dosis del diurético. *Estenosis de la arteria renal:* No se ha establecido la seguridad de KALPRESS en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón. La administración, a corto plazo, de KALPRESS a 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema de renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartán. *Trasplante renal:* Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de KALPRESS en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal. *Hiperaldosteronismo primario:* Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con KALPRESS ya que su sistema renina-angiotensina no está activado. *Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrofica obstructiva:* Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva (MCHO). *Alteración de la función renal:* No es necesario ajustar la dosis en los enfermos con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min. Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de KALPRESS en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver *Posología y forma de administración*). *Insuficiencia hepática:* En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, KALPRESS debe utilizarse con precaución (ver *Posología y forma de administración*). *Embarazo:* No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver *Contraindicaciones y Embarazo y lactancia*). *Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina:* En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como valsartán es un antagonista de la angiotensina II, no puede excluirse que el uso de KALPRESS pueda asociarse con una alteración de la función renal. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** *Uso concomitante no recomendado:* *Litio:* Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. *Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:* Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. *Precauciones necesarias con el uso concomitante:* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos: Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II concomitantemente con AINEs puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento así como una adecuada hidratación del paciente. *Otros:* En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclámda. **Embarazo y lactancia:** Embarazo.

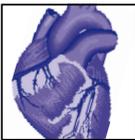
No se recomienda el uso de los ARA II durante el primer trimestre del embarazo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Está contraindicado el uso de ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARA II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a ARA II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARA II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Lactancia:** Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar KALPRESS durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga. **Reacciones adversas:** En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas (RAs) fue comparable a la de placebo y acorde con la farmacología de valsartán. La incidencia de las RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza. Las RAs notificadas en los ensayos clínicos, experiencia post-comercialización y datos de laboratorio se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas. Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Para todas las RAs notificadas en la experiencia post-comercialización y en los datos de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por lo tanto, se mencionan con una "frecuencia no conocida". **Hipertensión. Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** *Frecuencia no conocida:* Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia. *Trastornos del sistema inmunológico:* *Frecuencia no conocida:* Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* *Frecuencia no conocida:* Aumento del potasio sérico. *Trastornos del oído y del laberinto:* *Poco frecuentes:* Vértigo. *Trastornos vasculares:* *Frecuencia no conocida:* Vasculitis. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* *Poco frecuentes:* Tos. *Trastornos gastrointestinales:* *Poco frecuentes:* Dolor abdominal. *Trastornos hepato biliares:* *Frecuencia no conocida:* Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* *Frecuencia no conocida:* Angioedema, erupción cutánea, prurito. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* *Frecuencia no conocida:* Mialgia. *Trastornos renales y urinarios:* *Frecuencia no conocida:* Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* *Poco frecuentes:* Fatiga. El perfil de seguridad observado en estudios clínicos controlados en pacientes después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardíaca es diferente del perfil general de seguridad observado en pacientes hipertensos. Esto puede tener relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Las RAs que tuvieron lugar en pacientes tras un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardíaca se enumeran a continuación: **Después de un infarto de miocardio y/o con insuficiencia cardíaca.** *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* *Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia. *Trastornos del sistema inmunológico:* *Frecuencia no conocida:* Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* *Poco frecuentes:* Hiperpotasemia. *Frecuencia no conocida:* Aumento del potasio sérico. *Trastornos del sistema nervioso:* *Frecuentes:* Mareos, mareo postural. *Poco frecuentes:* Sincope, cefalea. *Trastornos del oído y del laberinto:* *Poco frecuentes:* Vértigo. *Trastornos cardíacos:* *Poco frecuentes:* Insuficiencia cardíaca. *Trastornos vasculares:* *Frecuentes:* Hipotensión, hipotensión ortostática. *Frecuencia no conocida:* Vasculitis. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* *Poco frecuentes:* Tos. *Trastornos gastrointestinales:* *Poco frecuentes:* Náuseas, diarrea. *Trastornos hepato biliares:* *Frecuencia no conocida:* Elevación de los valores de la función hepática. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* *Poco frecuentes:* Angioedema. *Frecuencia no conocida:* Erupción cutánea, prurito. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* *Frecuencia no conocida:* Mialgia. *Trastornos renales y urinarios:* *Frecuentes:* Insuficiencia y deterioro renal. *Poco frecuentes:* Insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina sérica. *Frecuencia no conocida:* Aumento del nitrógeno ureico en sangre. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* *Poco frecuentes:* Astenia, fatiga. **Sobredosis:** *Síntomas:* La sobredosis por KALPRESS puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. **Tratamiento:** Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas, siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo. No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, crospovidona (tipo A), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 8000, rojo óxido de hierro (E172), amarillo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** Tres años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad. **Presentaciones y PVP iva:** Envase blister de AL/PVC /PVC con 28 comprimidos recubiertos con película, 54,79 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** NOVARTIS FARMACEÚTICA, S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764. 08013 Barcelona (España). **Representante local:** LACER, S.A. Sardenya, 350. 08025 Barcelona (España). **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

LACER, S.A.

SARDENYA, 350  
E-08025 BARCELONA  
[www.lacer.es](http://www.lacer.es)





## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

### EVALUATION OF DIASTOLIC FUNCTION BY ECHOCARDIOGRAPHY

**Autores:**

*Domingo del Valle, Jorge; Sánchez-Rubio Lezcano,  
Juan; Moreno Esteban, Eva; Blanco González,  
Elisa; Sánchez Insa, Esther; Cay Diarte, Eduardo;  
Placer Peralta, Luis Javier*

Hospital Universitario Miguel Servet. Pº Isabel la  
Católica nº 1-3, 50009 Zaragoza.

**correspondencia:**

Jorge Domingo del Valle.  
e-mail: jorgecardio@hotmail.com.

### RESUMEN

La diástole permite un adecuado llenado ventricular sin un aumento anormal de las presiones diastólicas. La función sistólica es habitualmente valorada mediante la fracción de eyección, fácilmente interpretable. La función diastólica es más difícil de interpretar, sobre todo cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo está conservada. Debido al riesgo inherente de los procedimientos invasivos, una estimación no invasiva de la función diastólica y de las presiones de llenado se basa en la ecocardiografía. El papel de ésta para valorar la función diastólica es muy diferente dependiendo si la función sistólica del ventrículo izquierdo está conservada o deprimida. Una valoración adecuada de la función diastólica y de las presiones de llenado debería incluir la integración de todos los parámetros de la ecocardiografía bidimensional y del Doppler sin olvidar la información clínica.

### PALABRAS CLAVE

Función diastólica, Ecocardiografía.

### ABSTRACT

Normal diastolic function allows adequate filling of the ventricles without an abnormal increase in diastolic pressures. Systolic function is commonly measured as the ejection fraction, which is easily interpreted. Diastolic function is more difficult to evaluate, especially when left ventricular systolic function is normal. Because of the risks involved in invasive procedures, a noninvasive estimate of diastolic function and pressures is based on echocardiography. The clinical role of echocardiography for evaluating diastolic function is quite different depending on whether global left ventricular systolic function is preserved or impaired. A comprehensive assessment of diastolic function and filling pressures should ideally include integration of all available two dimensional and Doppler data with relevant clinical information.

### KEY WORDS

Diastolic function, Echocardiography.

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

Para el correcto funcionamiento cardiaco, el ventrículo izquierdo (VI) debe ser capaz de expulsar un adecuado volumen (función sistólica) y llenarse sin requerir una presión en aurícula izquierda (AI) elevada (función diastólica). La elevación de las presiones de llenado es la consecuencia principal de la disfunción diastólica. Se considera que las presiones de llenado son elevadas cuando existe una presión capilar pulmonar media mayor de 12 mmHg o una presión telediastólica VI mayor de 16 mmHg. La disfunción diastólica tiene un gran impacto en la capacidad funcional y los síntomas, el tratamiento médico y el pronóstico, tanto en la insuficiencia cardiaca sistólica como diastólica. La evaluación ecocardiográfica de la dinámica de llenado VI ha progresado enormemente, y proporciona en la actualidad importante información para el manejo del paciente con disfunción diastólica.

La diástole es un proceso tanto activo (con consumo de energía) como pasivo (dependiendo de la distensibilidad del miocardio). Esta división es arbitraria, ya que las estructuras y procesos que alteran la relajación activa pueden producir anomalías en el estiramiento pasivo y viceversa. Supone alrededor del 60% del ciclo cardíaco y se distinguen 4 fases: a) relajación isovolumétrica, desde el cierre aórtico hasta la apertura mitral, produciéndose una disminución rápida de la presión con volumen constante; b) llenado rápido, desde la apertura mitral hasta que la presión se iguala entre AI y VI, suponiendo la mayor parte del llenado; la presión continúa disminuyendo a pesar de que el volumen aumenta significativamente; c) diástasis o tiempo que permanecen igualadas las presiones entre AI y VI, donde la sangre que llega desde las venas pulmonares atraviesa la AI como un conducto y llega al VI; y d) contracción auricular, que termina con el cierre mitral, y que supone el 15-20% del llenado VI, aunque depende de la distensibilidad del VI, la contracción AI y la sincronía AV.

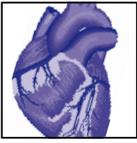
La disfunción diastólica se manifiesta como un aumento de las presiones de llenado ventricular. La gradación de dicha disfunción incluye el patrón de **relajación alterada** (disfunción leve o grado I), el patrón **pseudonormal** (disfunción moderada o grado

II) y el patrón **restrictivo** (disfunción severa o grado III), que a su vez puede ser reversible o irreversible, con importantes connotaciones en el pronóstico. El papel de la ecocardiografía para evaluar la función diastólica es muy distinto dependiendo si la función sistólica global (fracción de eyección; FE) está conservada o deprimida. Cuando la FE es superior a 0,5, es muy improbable que los síntomas de un paciente se deban a la disfunción sistólica, y el hallazgo de una presión AI elevada junto con la clínica apoya el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica. Por el contrario, cuando existe disfunción sistólica, se asume que existe cierto grado de disfunción diastólica, y en estos casos el papel principal de la ecocardiografía es estimar las presiones de llenado. Al igual que en la función sistólica, no hay un único parámetro resumen. El ecocardiograma permite realizar de forma no invasiva un estudio completo de la dinámica del llenado VI y de sus propiedades diastólicas, mediante la valoración de varios parámetros:

### PATRÓN DEL FLUJO DIASTÓLICO TRANSMITRAL CON DOPPLER PULSADO (FIGURA 1).

Desde el plano apical de cuatro cámaras y colocando el volumen de muestra entre ambas valvas mitrales, en el interior del VI, se obtiene:

- Onda E: corresponde al llenado rápido y se debe al gradiente entre VI y AI. La velocidad normal de E oscila entre 70-120 cm/s y aumenta tanto si la presión en AI está aumentada (como en la enfermedad cardiaca) como si la relajación VI ocurre de manera muy rápida (como en VI muy distensibles, típicos de adultos jóvenes sanos).
- Onda A: corresponde a la contracción auricular y oscila entre 30-100 cm/s. En condiciones normales E es mayor que A (relación E/A >1). A medida que aumenta la edad la contribución auricular tiende a ser mayor al disminuir la velocidad de relajación y la distensibilidad VI, y aproximadamente a los 65 años ambas ondas se igualan.
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV): es el tiempo que transcurre desde el chasquido del cierre aórtico (y no desde el cese del flujo aórtico), hasta el inicio del flujo mitral (apertura mitral). Los valores normales oscilan entre 70-100ms. Para valorarlo, se coloca el Doppler continuo o el volumen



de muestra del pulsado en una posición intermedia entre la valva anterior mitral y el tracto de salida VI. Con la edad también aumenta el TRIV.

- Tiempo de deceleración (TD) de la onda E: los valores normales oscilan entre 140-240 ms. Aumenta con la edad.

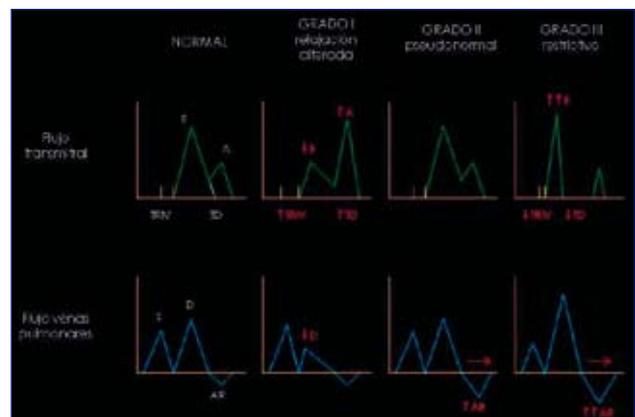
Las modificaciones del patrón del flujo transmitral con los distintos grados de disfunción diastólica son los siguientes:

- Patrón de relajación alterada: la disminución de la relajación VI reduce el gradiente entre VI y AI, disminuyendo la velocidad de la onda E e invirtiendo la relación E/A ( $E/A < 1$ ). El TRIV se prolonga ( $> 100$  ms) debido al retraso en la apertura mitral, y el TD de E también aumenta ( $> 220$  ms en jóvenes y  $> 280$  ms en ancianos).
- Las mujeres de edad avanzada tienden a tener relaciones E/A más bajas y TD de E más largos, comparados con los hombres de la misma edad. Algunas veces la distinción entre patrón de relajación alterada y patrón "normal para la edad" puede ser arbitraria. Otros factores que influyen el flujo transmitral son la frecuencia cardiaca, la presencia de fibrilación auricular, la insuficiencia mitral o la presencia de bloqueo auriculoventricular. Un intervalo AV largo equivale a una disminución del tiempo diastólico, produciéndose la contracción auricular muy próxima al llenado rápido del VI (onda A sobre onda E) y se produce una fusión de ambas ondas que invalida el TD de E.
- Este patrón puede observarse también en la disminución importante de la precarga con función diastólica normal (vasodilatación o hipovolemia).
- Patrón pseudonormal: ocurre en la enfermedad cardiaca avanzada (a menudo con disfunción sistólica concomitante), donde la alteración de la relajación VI progresa y se produce un aumento de la presión AI, y por tanto de las presiones de llenado VI. El patrón de llenado transmitral tiende a normalizarse ( $E/A > 1$ ), y debe sospecharse en función de la clínica del paciente, la existencia de cardiopatía estructural, el tamaño AI y la función sistólica VI.
- Hay que tener en cuenta que en casos en los que la FE está conservada, algunos parámetros pierden

su precisión a la hora de apoyar la disfunción diastólica, entre ellos el TD de E (y otros como el patrón de flujo en las venas pulmonares y la velocidad de propagación del flujo en modo M color), siendo el Doppler tisular y la relación E/Ea el parámetro más robusto en estos casos.

- Patrón restrictivo: indica una relajación VI severamente alterada y una importante elevación de presión AI. La relación E/A aumenta significativamente, con valores superiores a 2, y se produce un acortamiento del TRIV ( $< 70$  ms) y del TD de E ( $< 140$  ms). Este patrón puede ser reversible con maniobras que disminuyan la precarga (Valsalva, tratamiento médico...) o irreversible. En el contexto de una FE conservada, el patrón restrictivo debe hacer sospechar la existencia de una miocardiopatía infiltrativa, encontrando además una dilatación auricular importante. En la práctica clínica, este patrón se asocia a miocardiopatía dilatada con severa disfunción sistólica, y es un predictor de mortalidad si no es reversible con tratamiento.

Las maniobras que hacen disminuir la precarga (Valsalva, Trendelenburg invertido, sedestación o administración de nitritos) son útiles a la hora de evaluar la función diastólica, ya que: a) el patrón pseudonormal se transforma



**Figura 1:** Domingo del Valle, J y col. Patrón del flujo transmitral y patrón del flujo de venas pulmonares en condiciones normales y en los distintos grados de disfunción diastólica. E, A, S, D y AR: ondas E, A, S, D y AR respectivamente; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; TD: tiempo de deceleración de la onda E. Para más detalles, véase texto.

en patrón de relajación alterada; b) el patrón restrictivo puede diferenciarse en reversible si se transforma en patrón de relajación alterada (mejor pronóstico), o irreversible si no se modifica; y c) en sujetos sanos produce descensos similares de las ondas E y A (alrededor de 20 cm/s). Sin embargo hay que tener en cuenta que estas maniobras predicen mal el aumento de presiones de llenado VI cuando la FE está conservada.

### **PATRÓN DEL FLUJO DE LAS VENAS PULMONARES CON DOPPLER PULSADO (FIGURA 1).**

Desde el plano apical de cuatro cámaras y colocando el volumen de muestra a medio centímetro dentro de la vena pulmonar superior derecha, se obtiene:

- Onda S. Se puede dividir en dos componentes, más manifiestos si existe un intervalo PR largo: onda S1, debida a la relajación AI (ausente por tanto en FA) y onda S2, debida a la contracción VI, que desplaza el anillo mitral hacia el ápex.
- Onda D. Comienza con la apertura mitral y se modifica de forma paralela a la onda E del flujo transmitral. Los sujetos jóvenes sanos suelen presentar ondas D prominentes, reflejando por tanto los cambios en la onda E. La relación S/D en adultos entre 20 y 40 años oscila en torno a 1 y aumenta con la edad.
- Onda AR. Se produce por la contracción auricular (ausente por tanto en FA) y produce un flujo retrógrado hacia las venas pulmonares. Su velocidad y duración es menor que la onda A del flujo transmitral y dependen de la presión telediastólica VI y la precarga y contractilidad AI. En adultos entre 20 y 40 años tiene una velocidad en torno a 20 cm/s y una duración de unos 100 ms, aumentando con la edad. La duración de AR >30 ms respecto de la onda A mitral (AR-A) y la velocidad >30 cm/s indican una PTDVI >15 mmHg a cualquier edad. Si AR-A es >50 ms, es muy específico de PTDVI >20 mmHg. No obstante, la alteración mecánica de la AI suele acompañar a la disfunción diastólica avanzada, obteniendo velocidades de AR bajas, por lo que la diferencia AR-A es un parámetro más robusto, y uno de los más precoces cuando el patrón de relajación alterada se transforma en pseudonormal.

- Es uno de los parámetros que conservan su precisión a la hora de estimar las presiones de llenado VI en pacientes con FE conservada.
- Se debe tener especial cuidado en presencia de taquicardia sinusal y bloqueo AV de primer grado, ya que la contracción auricular ocurre antes de que los flujos transmitral y de venas pulmonares alcancen la línea de base, lo que produce un ensanchamiento de la onda A y un acortamiento de la onda AR, dificultando la interpretación de la relación AR-A.

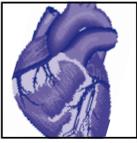
Las modificaciones del patrón del flujo de las venas pulmonares con los distintos grados de disfunción diastólica son los siguientes:

- Patrón de relajación alterada: se produce la disminución de la onda D, invirtiendo la relación S/D ( $S/D > 1$ ). La velocidad y duración de la onda AR no se modifican.
- Patrón pseudonormal: de nuevo la relación S/D se normaliza, pero la velocidad de la onda AR supera los 30 cm/s y su duración es superior a 30 ms más respecto a la duración de la onda A mitral ( $AR-A > 30$  ms).
- Patrón restrictivo: la relación S/D puede llegar a ser el doble, con marcado aumento tanto de la velocidad como de la duración de la onda AR.

### **VELOCIDAD DE PROPAGACIÓN DEL FLUJO EN MODO M COLOR (VP).**

Es la velocidad con que se propaga el frente de onda del llenado diastólico precoz en la cavidad VI. Para calcularlo se ajusta el sector y profundidad para incluir la válvula mitral y al menos 4 cm del llenado color en VI. Hay que alinearse lo más paralelo posible al flujo de llenado con Doppler-color y ajustar la velocidad de Nyquist aproximadamente a 40 cm/s. Una vez conseguido esto, se coloca el modo M en el centro del flujo y se mide la pendiente (cm/s) en la línea que delimita el primer aliasing. Los valores normales son >45 cm/s (patrón normal y patrón de relajación alterada).

Este parámetro permite diferenciar el patrón normal del pseudonormal (en éste  $V_p < 45$  cm/s) y estimar la presión telediastólica VI a través de la relación E/Vp. Una relación  $E/V_p > 2,5$  indica una PCP > 12 mmHg con bastante precisión. Aunque es útil en FA,



está influenciado por la precarga, y la relación  $E/V_p$  no es válida en VI con función sistólica conservada y en aquellos con cavidad reducida (miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva...).

### DOPPLER TISULAR DEL ANILLO MITRAL.

Mediante el Doppler convencional se analizan las señales de alta frecuencia y baja amplitud de las células sanguíneas en movimiento. Con el Doppler tisular (TDI) se analizan las señales de baja frecuencia y alta amplitud del miocardio en movimiento.

Desde plano apical 4C se coloca el volumen de muestra en la cara lateral del anillo mitral o en la cara septal, y se obtiene:

- Onda S: velocidad sistólica.
- Onda Ea: velocidad diastólica precoz. Debido a la orientación de las fibras miocárdicas los valores de Ea en la cara lateral (lat) pueden ser hasta un 30% superiores que los de Ea septal (sep). Aunque puede bastar una sola de las dos medidas tanto en pacientes con función sistólica conservada como deprimida, debe hacerse el promedio de ambas en presencia de anomalías regionales de la contractilidad. Los valores de Ea disminuyen con la edad. Para adultos menores de 40 años, valores superiores a 9 y 11 cm/s (sep y lat respectivamente) son normales. A medida que la disfunción diastólica es más severa la velocidad de la onda Ea es menor, y su inicio se retrasa respecto a la onda E mitral ( $T_{E-Ea}$ ).
- Onda Aa: velocidad diastólica tardía. Aumenta con la edad.
- Onda La: en algunos pacientes que presentan frecuencias cardíacas lentas puede observarse en el patrón de flujo transmitral una onda en el periodo de diástasis, entre las ondas E y A, llamada onda L, que también puede registrarse mediante TDI del anillo mitral (onda La). Estas ondas no son patológicas, pero se ha comprobado que el hallazgo de una onda La en pacientes con flujo transmitral trifásico se asocia con relaciones E/Ea mayores, junto con mayores niveles de proBNP y volúmenes AI, indicando disfunción diastólica avanzada y aumento de presiones de llenado VI.

Mediante la relación E/Ea pueden estimarse las presiones de llenado VI. Como norma general, una

relación  $E/Ea < 8$  se asocia con presiones de llenado normales, mientras que una relación  $E/Ea > 15$  traduce incremento en las presiones de llenado. Cuando  $E/Ea$  está entre 8 y 15 hay que recurrir a otros parámetros.

Este parámetro permite diferenciar el patrón normal del pseudonormal, y es el parámetro menos dependiente de la precarga, sobretodo si no existe alteración estructural y la FE está conservada.

El intervalo entre el pico de la onda E mitral y el pico de Ea ( $T_{E-Ea}$ ) es útil en situaciones donde Ea tiene sus limitaciones, como sujetos con función sistólica conservada, valvulopatía mitral y relación E/Ea entre 8 y 15. Este intervalo aumenta con la disfunción diastólica. Una relación  $TRIV/T_{E-Ea} < 2$  identifica sujetos con aumento de presión de llenado VI.

### EXISTEN OTROS DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS QUE SUGIEREN DISFUNCIÓN DIASTÓLICA:

- Tras el ejercicio, el incremento de la presión sistólica pulmonar, el aumento de la relación E/Ea y el acortamiento  $> 50$  ms del TD de E indican elevación de las presiones de llenado.
- El incremento del volumen AI refleja los efectos a largo plazo del aumento mantenido de las presiones de llenado VI. No obstante hay que tener en cuenta otras causas de dilatación AI como la patología valvular mitral o la dilatación AI de atletas con corazones sanos.

No hay que olvidar que las medidas ecocardiográficas de la función diastólica tienen una variabilidad individual y pueden cambiar día a día en el mismo paciente junto con modificaciones de la precarga, postcarga y tono simpático. Los valores de corte para diferenciar sujetos normales y casos patológicos deben tener en cuenta estas variaciones y englobarlas en el grupo de edad correspondiente y la presencia o ausencia de cardiopatía.

### ESTIMACIÓN DE LAS PRESIONES DE LLENADO DEL VI:

#### EN PACIENTES CON FE DEPRIMIDA (FIGURA 2).

El patrón del flujo transmitral puede usarse con adecuada precisión para estimar las presiones de llenado VI en este grupo. Los pacientes que presentan un patrón

de relajación alterada ( $E/A < 1$ ) y una velocidad de  $E < 50$  cm/s tienen unas presiones de llenado normales. Por el contrario, los pacientes con un patrón restrictivo ( $E/A > 2$ ) presentan presiones de llenado elevadas. Será necesaria la valoración de otros parámetros en aquellos sujetos con una relación  $E/A$  entre 1 y 2 ó en aquellos con una relación  $E/A < 1$  pero con onda  $E > 50$  cm/s. En estos casos serán válidos la relación  $S/D$  del flujo pulmonar y la  $V_p$  (no aceptados con FE conservada), además de  $E/E_a$  y  $AR-A$ . El algoritmo diagnóstico se resume en la figura 1.

**EN PACIENTES CON FE CONSERVADA (FIGURA 3).**

La estimación de las presiones de llenado del VI en pacientes con FE conservada supone un mayor reto diagnóstico, ya que algunos parámetros pierden su precisión a la hora de estimar las presiones de llenado VI, como el TD de la onda E del flujo transmitral, las variaciones en los distintos patrones con las maniobras que reducen la precarga, la relación  $S/D$  del flujo de las venas pulmonares y la velocidad de propagación del flujo en modo M color. El mejor parámetro para estimar las presiones de llenado en estos casos es la relación  $E/E_a$  y la diferencia de duración de la onda A del flujo transmitral y de la onda AR del flujo de las venas pulmonares ( $AR-A$ ). El algoritmo diagnóstico (figura 2) se basa inicialmente en calcular la relación  $E/E_a$  y en los casos en los que esta se sitúe entre 9 y 14

valorar otros parámetros como el volumen AI, la diferencia en la duración de las ondas  $AR-A$ , los cambios en la relación  $E/A$  con las maniobras que reducen la precarga, la presión sistólica pulmonar en ausencia de enfermedad pulmonar, y la relación  $TRIV/T_{E-Ea}$ .

**ESTIMACIÓN DE LAS PRESIONES DE LLENADO DEL VI EN SITUACIONES ESPECIALES**

**Fibrilación auricular:** la estimación de las presiones de llenado VI está limitada por la variabilidad de los ciclos cardiacos, la ausencia de actividad auricular organizada y la frecuente dilatación de la AI. Cuando la FE está deprimida, el TD de  $E < 150$ ms tiene una aceptable precisión para predecir el aumento de las presiones de llenado. Otras medidas incluyen:  $TRIV < 65$  ms, TD de la onda D del flujo venoso pulmonar  $< 220$ ms,  $E/V_p > 1,4$  y  $E/E_a > 11$ . La variación de la velocidad de  $E$  con los distintos ciclos es menor en pacientes con aumento de presiones de llenado VI, aunque se recomienda promediar 3 latidos no consecutivos con una variación de frecuencia no superior al 10-20%.

**Taquicardia sinusal:** en los casos de taquicardia sinusal en pacientes con FE conservada, el flujo transmitral y el flujo de las venas pulmonares son pobres indicadores de las presiones de llenado. Tanto en pacientes con FE conservada como deprimida, la relación

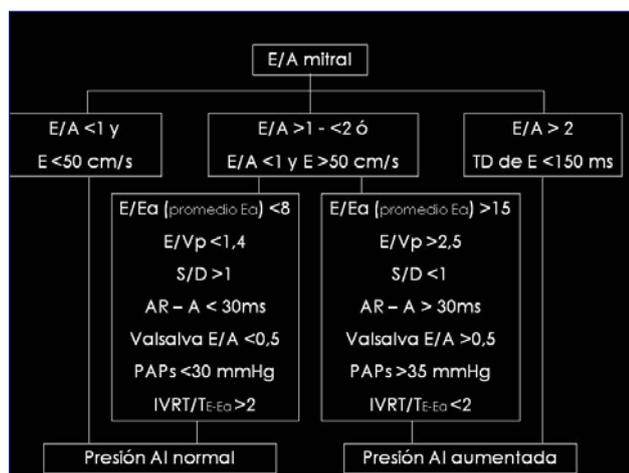


Figura 2: Domingo del Valle, J y col. Algoritmo diagnóstico para la estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con fracción de eyección deprimida.

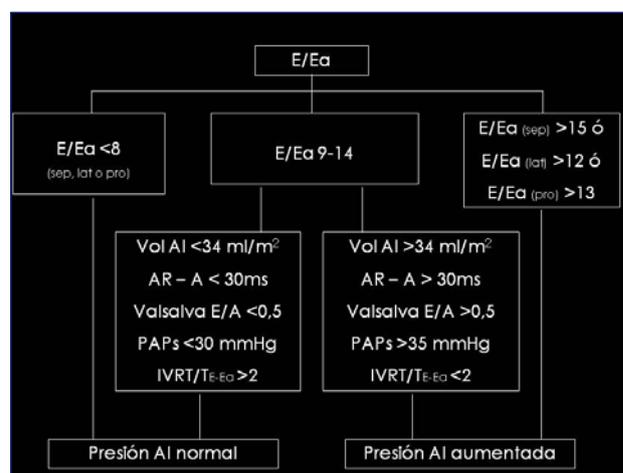
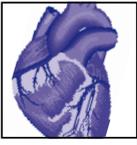


Figura 3: Domingo del Valle, J y col. Algoritmo diagnóstico para la estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada.



$E/Ea > 10$  predice adecuadamente una presión capilar pulmonar media  $> 12$  mmHg.

**Estenosis Mitral:** estos pacientes tienen presiones de llenado VI normales o incluso reducidas. La estimación de dichas presiones debe hacerse con cuidado, utilizando el TRIV ( $< 60$  ms), la relación  $TRIV/T_{E-Ea}$  ( $< 4,2$ ) y el flujo transmitral (onda A  $> 1,5$  m/s).

**Insuficiencia mitral:** la insuficiencia mitral primaria produce un aumento de tamaño en AI y VI, aumentando la distensibilidad de ambas cámaras y atenuando el aumento de presión en AI. Cuando este mecanismo se agota, la presión AI y de cámaras derechas aumenta. Con la disfunción VI posterior se suma el componente de las presiones de llenado aumentadas. Para estimar dichas presiones son válidos los siguientes parámetros: en caso de FE conservada,  $AR-A > 30$  ms y la relación  $TRIV/T_{E-Ea} < 3$  son buenos predictores; en caso de FE deprimida hay que recurrir a la relación  $E/Ea > 15$ .

**Miocardiopatía restrictiva:** pueden utilizarse los flujos transmitral y de venas pulmonares, y el TDI (reducción de Ea). Un TD de E  $< 140$  ms y un incremento de  $E/A > 2,5$  o  $E/Ea > 15$  indican aumento de las presiones de llenado. Un TRIV  $< 50$  ms indica una presión AI elevada debido a la apertura temprana de la mitral.

**Miocardiopatía hipertrófica:** al contrario que en la miocardiopatía restrictiva, la relación  $E/A$  y el TD de E no son útiles. Existen numerosas variaciones del patrón transmitral en estos pacientes, dependiendo de la masa miocárdica, la presencia o ausencia de obstrucción en el tracto de salida... Son válidos los siguientes parámetros: relación  $E/Ea$  (lat)  $> 10$ ,  $AR-A > 30$  ms, presión sistólica en arteria pulmonar  $> 35$  mmHg y volumen AI  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>.

**Pericarditis constrictiva:** la pericarditis constrictiva cursa con presiones de llenado VI elevadas. Un patrón restrictivo, con flujo diastólico inverso durante

la espiración en venas suprahepáticas y con Ea normal o aumentada, debe hacer sospechar una pericarditis constrictiva en pacientes con insuficiencia cardíaca y FE conservada, aunque las variaciones respiratorias del flujo transmitral sean inferiores al 25%, lo que ocurre en más de la mitad de los pacientes con pericarditis constrictiva.

**Hipertensión pulmonar:** si la etiología se debe a enfermedad pulmonar vascular o parenquimatosa, las presiones de llenado son normales o bajas, y se observa un patrón de relajación alterada. Estos pacientes tienen Ea (lat) normales y  $E/Ea$  (lat)  $< 8$ . El uso de Ea (sep) está limitado en pacientes con hipertensión pulmonar de etiología no cardíaca debido a que Ea (sep) está disminuida por la afectación ventricular derecha.

En pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a disfunción diastólica, la relación  $E/Ea$  está aumentada, debido a que E aumenta debido al aumento de presión AI y Ea disminuye debido a la miocardiopatía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. Zile MR, Brutsaert DL. *Circulation* 2002;105:1387-93.
2. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Little WC, Oh JK. *Circulation* 2009;120:802-9.
3. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. *Circulation* 2009;119:62-70.
4. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
5. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. Mottram PM, Marwick TH. *Heart* 2005;91:681-95.



la **potencia**  
en tus manos

 **Imprida**<sup>®</sup>  
amlodipino/valsartán



**FICHA TÉCNICA**

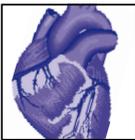
**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Imprida 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. Imprida 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Imprida 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg de valsartán. Imprida 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg de valsartán. Para la lista completa de excipientes, ver "lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Imprida 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película ovalado, amarillo oscuro, con la impresión «NVR» en una cara y «ECE» en la otra cara. Imprida 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película ovalado, amarillo claro, con la impresión «NVR» en una cara y «UJC» en la otra cara. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión esencial. Imprida está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia. **Posología y forma de administración:** La dosis recomendada de Imprida es un comprimido al día. Imprida 5 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos. Imprida 10 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Imprida 5 mg/160 mg. Imprida puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar Imprida con un poco de agua. Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija. Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Imprida que contenga la misma dosis de los componentes. **Alteración renal:** No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada. **Alteración hepática:** Debe tenerse precaución cuando se administre Imprida a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo"). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. **Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):** En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. **Niños y adolescentes:** Imprida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis. Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y pacientes sometidos a diálisis. Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver "embarazo y lactancia"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Embarazo:** No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver "contraindicaciones" y "embarazo y lactancia"). **Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:** En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Imprida. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Es necesario corregir esta condición antes de la administración de Imprida o se recomienda supervisión médica al inicio del tratamiento. Si se presenta hipotensión con Imprida, debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio. **Estenosis de la arteria renal:** No se dispone de datos sobre el uso de Imprida en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón. **Trasplante renal:** Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Imprida en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal. **Alteración hepática:** Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis, mientras que amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Imprida a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg. **Alteración renal:** No es necesario ajustar la posología de Imprida en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada. **Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria. **Insuficiencia cardíaca:** En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva:** Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrofica obstructiva. No se ha estudiado Imprida en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Interacciones ligadas a amlodipino:** **Se requiere precaución en el uso concomitante:** **Inhibidores CYP3A4:** Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que diltiazem. **Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):** La administración conjunta puede dar lugar a concentraciones plasmáticas menores de amlodipino. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada. **A tener en cuenta en el uso concomitante:** **Otros:** En monoterapia, se ha administrado de forma segura amlodipino con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, nitratos de larga duración, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicamentos antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona), cimetidina, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y medicamentos hipoglucemiantes orales. **Interacciones ligadas a valsartán:** **No se recomienda el uso concomitante:** **Litio:** Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA se han registrado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad. A pesar de la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:** Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán. **Se requiere precaución en el uso concomitante:** **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:** Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente. Otros: No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclámido. **Interacciones frecuentes con la combinación:** No se han realizado estudios de interacción entre Imprida y otros medicamentos. **A tener en cuenta en el uso concomitante:** **Otros agentes antihipertensivos:** Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación. **Embarazo y lactancia:** No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo"). Esta contraindicación del uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver "contraindicaciones" y "advertencias y precauciones especiales de empleo"). La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad sobre la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce toxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuya madre hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si produce hipotensión (ver "contraindicaciones" y "advertencias y precauciones especiales de empleo"). No hay experiencia de uso de Imprida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales indican que valsartán/amlodipino presenta una toxicidad reproductiva de acuerdo con lo descrito para valsartán y otros antagonistas de la angiotensina II. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos expuestos, no indican efectos adversos de amlodipino ni otros antagonistas del receptor del calcio sobre la salud del feto. Sin embargo, puede existir riesgo de parto prolongado. Se desconoce si valsartán y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Valsartán se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Debido a las reacciones adversas potenciales en lactantes, debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio. **Reacciones adversas:** La seguridad de Imprida ha sido evaluada en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, 2.613 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuente: Taquicardia, palpitaciones. Rara: Síncope. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: Cefalea. Poco frecuente: Mareo, somnolencia, mareo postural, parestesia. **Trastornos oculares:** Rara: Alteraciones visuales. **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuente: Vértigo. Rara: Tinnitus. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuente: Tos, dolor faringolaríngeo. **Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuente: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca. **Trastornos renales y urinarios:** Rara: Polaquiuria, poliuria. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Erupción, eritema. Rara: Hiperhidrosis, exantema, prurito. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Poco frecuente: Inflamación de las articulaciones, lumbalgia, artralgia. Rara: Espasmos musculares, sensación de pesadez. **Infecciones e infestaciones:** Frecuente: Nasofaringitis, gripe. **Trastornos vasculares:** Poco frecuente: Hipotensión ortostática. Rara: Hipotensión, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuente: Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco. **Trastornos del sistema inmunológico:** Rara: Hipersensibilidad, Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Rara: Disfunción eréctil. **Trastornos psiquiátricos:** Rara: Ansiedad. **Información adicional sobre la combinación:** Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico	Valsartán (mg)					
	0	40	80	160	320	
Amlodipino (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente pesopada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán. **Información adicional sobre los componentes individuales:** Las reacciones adversas previamente observadas para uno de los componentes individuales pueden ser reacciones adversas potenciales para Imprida, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos del producto. **Amlodipino:** Otras reacciones adversas adicionales registradas en los ensayos clínicos con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con la medicación del estudio, fueron las siguientes: La reacción adversa más frecuentemente observada fue el vómito. Reacciones adversas observadas menos frecuentemente fueron alopecia, alteración de los hábitos intestinales, dispepsia, disnea, rinitis, gustritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, aumento de la frecuencia urinaria, leucopenia, malestar, cambios de humor, migraja, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, trombocitopenia, vasculitis, angioedema y eritema multiforme. Pueden presentarse dolor anginoso, ictericia colestática, elevación de AST y ALT, púrpura, erupción y prurito. **Valsartán:** Otras reacciones adversas adicionales observadas en los ensayos clínicos con valsartán en monoterapia en la indicación de hipertensión, independientemente de su asociación causal con la medicación del estudio, fueron las siguientes: Infecciones virales, infecciones de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, neutropenia, insomnio. Pueden presentarse alteración de la función renal, especialmente en pacientes tratados con diuréticos o pacientes con insuficiencia renal, angioedema e hipersensibilidad (vasculitis, enfermedad del suero). **Sobredosis:** Síntomas: No hay experiencia de sobredosis con Imprida. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal. **Tratamiento:** Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Imprida exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasodilatador para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** **Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina, croscopolidona Tipo A, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172), macrogol 4000, talco. Imprida 10 mg/160 mg contiene además rojo óxido de hierro (E172). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 30 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Naturaleza, contenido del envase y PVP IVA:** Blisters de PVC/PVDC. Tamaños de envase: 28 comprimidos recubiertos con película. Imprida 5 mg/160 mg: envase con 28 comprimidos recubiertos con película. PVP IVA: 41,52 €. Imprida 10 mg/160 mg: envase con 28 comprimidos recubiertos con película PVP IVA: 44,15 €. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. Representante local: Lacer, S.A., c/ Sardenya 350, 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 17.01.2007. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio 2008. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.





## DRONEDARONA: UN NUEVO ANTIARRÍTMICO EN EL ARSENAL TERAPÉUTICO

### DRONEDARONE: THE NEW ANTIARRHYTHMIC ONE IN THE POSSIBILITIES OF THERAPY

**Autores:**

*Esther Sánchez Insa, Marta Guillén Marzo,  
Elisa Blanco González, Jorge Domingo del Valle,  
Georgina Fuertes Ferré, Jesús De Juan Montiel,  
Eduardo Cay Diarte, Luis J. Placer Peralta.*

Unidad de Estimulación Cardíaca. Servicio de  
Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet.  
Avenida Isabel la Católica 1-3, 50.009 Zaragoza.

**Correspondencia:**

Esther Sánchez Insa. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet.  
Avenida Isabel la Católica nº 1-3, CP: 50.009  
Zaragoza. Correo electrónico: hzukis@gmail.com

## RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida con mayor prevalencia, con grandes implicaciones tanto en términos de morbilidad como en términos de coste sanitario. El tratamiento farmacológico sigue siendo la primera opción terapéutica de esta patología, aunque existen limitaciones para su uso, frecuentemente por ineficacia o por efectos secundarios. La Dronedarona es un nuevo fármaco antiarrítmico, aprobado recientemente. En este artículo se revisa la evidencia disponible hasta el momento de este nuevo fármaco.

## PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular, Dronedarona, Amiodarona.

## ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, with major implications in terms of morbidity and healthcare costs. Drug therapy remains the first therapeutic option for this condition, although there are limitations to its use, often by ineffectiveness or side effects. The Dronedarone is a new antiarrhythmic agent recently approved. This article reviews the evidence available of this new drug.

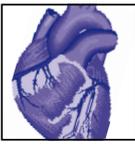
## KEY WORDS

Atrial fibrillation, Dronedarone, Amiodarone.

## 1.- INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente, con una prevalencia estimada en los países occidentales del 3,8% en la población de más de 60 años de edad y del 9% en las personas de más de 80 años<sup>1,2</sup>. Es también la más diagnosticada clínicamente, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Datos concordantes en distintas publicaciones señalan su importancia como factor causal de ictus, quintuplicando su riesgo y su relevancia como factor determinante de mortalidad, duplicando la misma<sup>3-6</sup>. Todo esto implica un enorme coste para el sistema sanitario.

El objetivo clínico en la mayoría de pacientes es el mantenimiento del ritmo sinusal. La aceptación de una estrategia de control de la frecuencia, razonable para un grupo selecto, es consecuencia en la mayoría de las



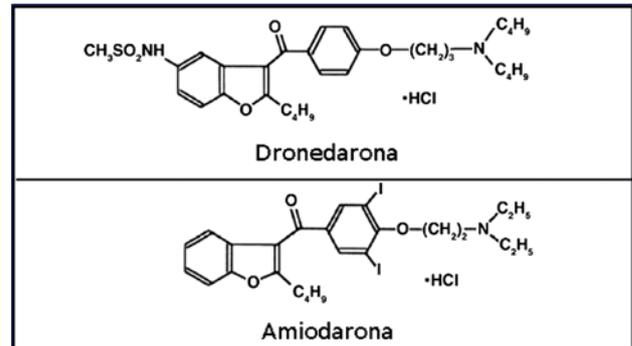
ocasiones de la falta de eficacia o la ausencia de disponibilidad de los recursos necesarios para mantener el ritmo sinusal.

A pesar del avance en el tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular, en especial la ablación por catéter, las Guías 2006 de tratamiento de la fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología, establecen a los fármacos antiarrítmicos como primera opción terapéutica en todas las situaciones clínicas (pacientes sin cardiopatía, con cardiopatía hipertensiva, con cardiopatía isquémica y en insuficiencia cardíaca)<sup>1</sup>.

Existen limitaciones a los distintos tratamientos de la FA. La gran parte de los pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular, con o sin cardiopatía estructural, no son candidatos a la ablación por cateter, ya que el intervencionismo comporta un riesgo significativo<sup>7</sup>. En cuanto al tratamiento farmacológico en la actualidad, los fármacos antiarrítmicos disponibles son: propafenona, flecainida, sotalol, dofetilide y amiodarona. Existen limitaciones para su uso, frecuentemente por ineficacia o por efectos secundarios. Las guías de tratamiento actuales desaconsejan el uso de fármacos antiarrítmicos de clase I en pacientes con cardiopatía significativa subyacente, especialmente en el caso de cardiopatía isquémica, debido a sus efectos proarrítmicos, así como en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. La amiodarona ha demostrado ser muy eficaz para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión y posee pocos efectos secundarios a nivel cardíaco. No obstante, el uso de este fármaco está asociado frecuentemente a la aparición de efectos adversos no cardíacos (efectos tóxicos pulmonares, tiroideos o cutáneos) limitando su empleo en muchos pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad clara de fármacos antiarrítmicos más eficaces y seguros, encontrándose en la actualidad numerosos fármacos en fase de experimentación, uno de ellos recientemente aprobado para su uso clínico.

## 2.- DRONEDARONA

La Dronedarona es un nuevo fármaco antiarrítmico, aprobado en Marzo de 2009 por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, cuya indicación es reducir el riesgo de hospitalización por accidente cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular.



**Figura 1:** Comparación entre la estructura de Dronedarona y de Amiodarona

Es un compuesto derivado de la amiodarona. De forma similar a ésta posee propiedades antiadrenérgicas, bloquea los canales de calcio, sodio y potasio (I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kur</sub>, I<sub>K1</sub>, I<sub>to</sub>). Su principal diferencia con la amiodarona es que, para reducir los efectos adversos de ésta, se ha eliminado en su composición el radical yodado, que es responsable de los efectos tóxicos tiroideos y probablemente otros, y se ha agregado un grupo metilsulfonamida, para disminuir sus propiedades lipofílicas y así reducir los efectos neurotóxicos. Posee una vida media de 30 horas y se metaboliza por vía hepática vía la enzima CYP3A4. (figura 1)

Interactúa con digoxina y estatinas, pero no interfiere con la warfarina<sup>8</sup>. Está contraindicado en pacientes clase funcional III y IV de la clasificación de la NYHA para insuficiencia cardíaca, si han sido recientemente hospitalizados por una episodio de descompensación cardíaca<sup>9</sup>.

## 3.- ESTUDIOS DRONEDARONA

La información en la cual se ha fundamentado la aprobación de la Dronedarona ha surgido de varios ensayos clínicos aleatorizados.

### 3.1 ESTUDIOS EURIDIS Y ADONIS

Los estudios EURIDIS (EUROpean trial In atrial firbrillation patients receiving Droneradone for the maInteance of Sinus rhythm) y ADONIS (American-Australian trialwith DronedarONE In atrial firbrillation patients for the mainteance of Sinus rhythm)<sup>10</sup> han seguido la misma metodología y han evaluado

la capacidad de Dronedaron a de mantener el ritmo sinusal en pacientes sin insuficiencia cardíaca, sin cardiopatía estructural y con fibrilación auricular o flutter auricular no permanente. Son dos ensayos clínicos multicéntricos idénticos con grupos paralelos controlados con placebo. El estudio EURIDIS se realizó en 12 países europeos y el estudio ADONIS en Estados Unidos, Canadá, Australia, Sudáfrica y Argentina. Los estudios fueron doble ciego, administrándose a uno de los grupos dronedaron a 400 mg dos veces al día y al otro grupo placebo. La variable principal de evaluación fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera recurrencia documentada de flutter o fibrilación auricular, tras la aleatorización.

Ambos estudios, publicados en forma conjunta, mostraron similares resultados. Comparada con placebo, la dronedaron a disminuyó la tasa de recurrencia de fibrilación auricular a 12 meses (67,1% frente a 77,5% en EURIDIS y 61,1% versus 72,8% en ADONIS) y prolongó el tiempo hasta la primera recurrencia (41 a 96 días ( $p=0,014$ ) y 59 a 158 días ( $p=0,002$ ) respectivamente). Además, la dronedaron a disminuyó significativamente la frecuencia ventricular durante las mismas, interviniendo así pues en el control de la frecuencia.

A un año la incidencia de efectos colaterales fue menor en el grupo Dronedaron a a excepción de trastornos gastrointestinales (síndrome diarreico). Se observó con Dronedaron a con mayor frecuencia la elevación de la creatinina en sangre en comparación con el grupo placebo (2,4% versus 0,2%  $p=0,0039$ ) sin deteriorar la función renal.

De estos dos ensayos internacionales se concluye que la dronedaron a es significativamente más eficaz que el placebo a la hora de mantener el ritmo sinusal en pacientes que presentan FA o flutter auricular, sin observarse toxicidad orgánica (toxicidad pulmonar, disfunción tiroidea, trastornos hepáticos) ni efectos proarritmogénicos.

### 3.2 ESTUDIO ANDROMEDA

El estudio ANDROMEDA<sup>9</sup> (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron e in Moderate-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease) fue diseñado para evaluar la seguridad de dronedaron a en pacientes con compromiso de la función ventricular,

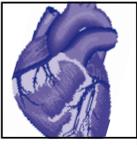
fracción de eyección igual o menor a 35% e insuficiencia cardíaca en clase III o IV. Se incluyeron 627 pacientes, 310 aleatorizados al grupo Dronedaron a y 317 al grupo placebo. En un análisis intermedio, con un seguimiento medio de 2 meses, la mortalidad fue del 8,1 en grupo tratado con dronedaron a frente al 3,8% en el grupo control (*hazard ratio* [HR] = 2,13;  $p = 0,03$ ), por lo que el estudio fue interrumpido precozmente. La mayor parte de las muertes sucedieron en pacientes con mayor disfunción ventricular y fueron debidas a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, por lo que su uso se limitará probablemente a pacientes con función ventricular conservada.

### 3.3 ESTUDIO ATHENA

Hasta la actualidad, el estudio más amplio realizado para evaluar seguridad y eficacia de un solo fármaco antiarritmico es el ensayo ATHENA<sup>11</sup>.

El estudio recogió a 4.628 pacientes con Fibrilación auricular o flutter paroxísticos o persistentes y uno o más factores de riesgo de mortalidad (hipertensión, diabetes, accidente vascular cerebral previo, tamaño de la aurícula izquierda mayor a 50 mm, fracción de eyección ventrículo izquierdo menor del 40%). En el estudio han participado 550 centros de investigación de 37 países. Los pacientes incluidos tenían edad media de 72 años, la mitad eran mujeres y la mayor parte presentaban alguna cardiopatía estructural. Además un número elevado de pacientes estaban bajo tratamiento con beta-bloqueantes, antagonistas de los receptores de la angiotensina y estatinas. Se les asignó aleatoriamente a 400 mg de dronedaron a dos veces al día o a un placebo idéntico, además de la asistencia médica estándar. Los pacientes fueron seguidos de forma ambulatoria.

El end-point primario fue primera hospitalización por evento cardiovascular o muerte. Durante un seguimiento a 21 meses, aproximadamente 4.000 pacientes-años de observación, el punto final primario se alcanzó en 31,9% de los pacientes que recibieron dronedaron a frente al 39,4% de los pacientes en el grupo placebo (HR 0,76, IC95% 0,69 a 0,84,  $p<0,001$ ). Todos los end-points secundarios mostraron una reducción en el grupo dronedaron a en comparación con el grupo placebo: se produjeron 675 hospitalizaciones por causa cardiovascular en el grupo dronedaron a y 859 en el



grupo placebo y (OR = 0,75; IC del 95%, 0,67-0,82;  $p < 0,001$ ), se registraron 26 muertes por arritmias cardíacas en el grupo dronedarona en comparación con 48 en el grupo placebo (OR = 0,55; IC del 95%, 0,34-0,88;  $p = 0,01$ ) y hubo más muertes en el grupo placebo (n 139) que en el grupo dronedarona (n 116) (OR = 0,84; IC del 95%, 0,66-1,08;  $p = 0,18$ ). La necesidad de nuevos ingresos por episodios cardiovasculares en el grupo Dronedarona podría estar relacionado con algunos efectos inducidos por ésta (cierta capacidad vasodilatadora, una disminución de la presión arterial, y el control de la frecuencia en caso de recurrencia de la fibrilación auricular) ya que hubo, en este grupo, menos hospitalizaciones no sólo debidas a fibrilación auricular sino también por síndromes coronarios agudos.

En general, el fármaco fue bien tolerado; en cuanto a los efectos secundarios, el 30% de los pacientes de ambos grupos discontinuaron el tratamiento. Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dronedarona que en los del grupo control (26% versus 22%) así como los efectos cutáneos (10% frente a 8%), siendo los efectos secundarios cardíacos escasos. A destacar que el grupo tratado con Dronedarona tuvo un aumento ligero pero significativo de creatinina en sangre en aproximadamente un 15-20% de los pacientes ya que interfiere en la secreción tubular renal de creatinina. Aunque se ha demostrado que el fármaco no deteriora la función renal, esto puede limitar su utilización en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina<sup>12</sup>.

Del estudio ATHENA podemos concluir que en el grupo tratado con Dronedarona la mortalidad global no fue mayor, la mortalidad cardiovascular fue menor, y la disminución en las hospitalizaciones se debió fundamentalmente a menos ingresos hospitalarios por FA o eventos coronarios.

### 3.4 ESTUDIO DIONYSOS

Únicamente existe un estudio que compare amiodarona con dronedarona: el ensayo DIONYSOS (*Efficacy & Safety of Dronedaronone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation*)<sup>13</sup>. Este estudio incluyó a 500 pacientes que fueron seguidos durante un corto espacio de tiempo. Como conclusiones se

extrañaron que, tras seis meses de seguimiento, sólo 37% de los pacientes que recibieron dronedarona estaban en ritmo sinusal versus 58% en el grupo amiodarona (OR de 0.44 y una diferencia de riesgo de -0.186).

### 3.5 METANÁLISIS DE 2009

Un metaanálisis publicado en septiembre de 2009<sup>14</sup> comparó la eficacia de estos dos fármacos en ensayos aleatorizados, mediante una búsqueda en MEDLINE (1966 a 2009) y en la base de datos del *National Institutes of Health's Clinical Trials*. Los autores identificaron los trabajos controlados y aleatorizados en los cuales los pacientes con FA fueron asignados para recibir amiodarona, dronedarona o placebo, el seguimiento hubiera sido de al menos seis meses y se analizara la recurrencia de FA y/o la mortalidad por cualquier causa además del perfil de toxicidad.

Se evaluaron 4 ensayos controlados y aleatorizados de dronedarona que abarcaron 5.967 enfermos asignados al tratamiento prolongado con el fármaco o con placebo, con un seguimiento promedio de 13 meses. Los 4 estudios aleatorizados con amiodarona incluyeron 669 enfermos, durante un periodo de seguimiento promedio de 16 meses. A diferencia de los trabajos con dronedarona, los estudios con amiodarona incluyeron predominantemente pacientes con FA permanente o persistente.

Comparando amiodarona con dronedarona, la amiodarona resultó ser más eficaz para evitar recurrencias de fibrilación auricular o flutter auricular (OR 0,49; CI 95% 0,37 a 0,63,  $p < 0,001$ ) pero presentó mayor mortalidad global y un riesgo más alto de interrupción prematura de la terapia (OR de 6.65, con una diferencia de riesgo de 0.083) por efectos colaterales. La toxicidad tiroidea y hepática y las bradiarritmias sintomáticas que motivaron el cese del tratamiento tuvieron una frecuencia similar en los grupos dronedarona y placebo. Sin embargo, la elevación de la creatinina sérica fue más común en los pacientes tratados con dronedarona (4% en comparación con 1.1% en el grupo placebo). En suma, se puede concluir que dronedarona es menos eficaz que amiodarona pero tiene menos efectos colaterales; según estos resultados, se deduce que por cada 1.000 pacientes tratados con dronedarona en lugar de amiodarona habría 228 más recurrencias de fibrilación auricular o flutter auricular, pero 9,6 menos muertes y 62 menos efectos adversos que obligaran a interrumpir el tratamiento.

#### 4. DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico es considerado de primera elección en la fibrilación auricular. Sin embargo, los fármacos antiarrítmicos existentes en el mercado suelen ser poco eficaces, con una alta tasa de recidiva en el primer año de tratamiento. Si bien la dronedarona parece prolongar el tiempo hasta la primera recurrencia de fibrilación auricular, el fármaco no sería eficaz para mantener el ritmo sinusal a largo plazo, produciéndose 228 episodios más de recurrencia de FA por cada 1000 pacientes al año comparándolo con amiodarona. En este aspecto, existen dos ensayos que cuestionan que la prevención de la fibrilación auricular sea necesariamente beneficiosa: el ensayo AFFIRM (Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) y el ensayo AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure)<sup>15,16</sup>. Estos estudios mostraron que la reducción de las recurrencias de la fibrilación auricular no disminuyó ni el número de ictus ni la tasa de la mortalidad. En este sentido, el estudio ATHENA pone de manifiesto que la dronedarona posee otros efectos beneficiosos, ya que, pese a producirse mayor tasa de recurrencia de FA, parece ser capaz en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente, de reducir la incidencia de episodios cardiovasculares mayores, incluyendo accidente vascular cerebral y la mortalidad cardiovascular, así como disminuir una importante variable de valoración tanto en coste sanitario como en el bienestar del paciente como es la necesidad de nuevas hospitalizaciones.

En cuanto a pacientes con insuficiencia cardíaca de grado II y III, existen discrepancias entre los estudios ANDROMEDA y ATHENA: el ensayo ANDROMEDA<sup>9</sup> tuvo que ser interrumpido precozmente debido a un exceso de mortalidad en el grupo tratado con dronedarona; sin embargo en el caso del estudio ATHENA<sup>11</sup> se realizó un examen por separado del subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca de grado II y III (979 pacientes) revelando efectos beneficiosos. La razones de las diferencias entre ambos estudios no están del todo claras, aunque parece que las diferencias en las características basales de los pacientes en ambos estudios pudieran tener un peso importante. En el caso del estudio ANDROMEDA eran

pacientes con disfunción ventricular izquierda y con episodio reciente de insuficiencia cardíaca que motivó ingreso hospitalario, en el caso del ensayo ATHENA eran pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Hay que destacar que se sabe que en las primeras semanas siguientes al alta hospitalaria por insuficiencia cardíaca la mortalidad continúa siendo elevada<sup>17</sup>, y esto influir en los resultados del ensayo ANDROMEDA. Además, el hecho de que la dronedarona produzca un leve aumento en la creatinina sérica pudo llevar a la suspensión del tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en algunos pacientes del ensayo ANDROMEDA, con lo que aumentaría en mayor medida el riesgo de reagudización de la insuficiencia cardíaca.

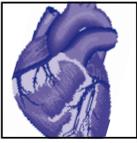
En cuanto a efectos colaterales, los fármacos antiarrítmicos se asocian con efectos adversos que comprometen la calidad de vida y la supervivencia. En este sentido la amiodarona posee importante toxicidad a nivel pulmonar y tiroideo; la dronedarona presenta mayor seguridad en este aspecto, presentando, en comparación con amiodarona 9,6 muertes menos y 62 efectos adversos menos que obliguen a interrumpir el tratamiento.

#### 5. CONCLUSIÓN

Los datos del presente análisis sugieren que la dronedarona es menos eficaz para prevenir la recurrencia de la fibrilación auricular, aunque se asocia con un perfil de toxicidad más favorable y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la información disponible aún es insuficiente para asumir con certeza si el tratamiento con dronedarona se asocia a tasas de mayor supervivencia en comparación con otros antiarrítmicos, entre ellos la amiodarona.

Dado perfil general favorable de la dronedarona, podría considerarse su uso como tratamiento de primera línea en muchos pacientes con fibrilación auricular para conseguir control de la frecuencia ventricular. No obstante, no debe administrarse dronedarona a pacientes que se encuentren en una situación hemodinámica inestable y se deberán medir niveles de creatinina sérica durante los primeros días de tratamiento.

Por otra parte, se desconoce su utilidad como antiarrítmico para llevar a cabo el control del ritmo



en cardioversión farmacológica, así como su posible aplicación en las arritmias ventriculares.

Se requieren investigaciones a largo plazo para confirmar estas estimaciones y para establecer el equilibrio óptimo en términos de eficacia y toxicidad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Ridén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e149-e246.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
3. Wolf PA, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-22.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
5. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*. 2007;4:S1-
6. Kannel WB, Benjamin EJ. Epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17.
7. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:627-31
8. Zimetbaum PJ. Dronedaron for Atrial Fibrillation: An Odyssey. *N Engl J Med* 2009; 360: 1811
9. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotsche O, Levy S, Crijns HJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
10. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
11. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of Dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
12. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-91.
13. Barquet P. DIONYSOS Study results showed the respective profiles of dronedaron and amiodaron. Press release Sanofi-aventis (monografía en línea). Paris: Sanofi-Aventis; 2008. Available at: [http://en.sanofiaventis.com/binaries/20081223\\_dionysos\\_fe\\_en\\_en\\_tcm28-23624.pdf](http://en.sanofiaventis.com/binaries/20081223_dionysos_fe_en_en_tcm28-23624.pdf).
14. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washman JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedaron and amiodaron for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1089-95.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
16. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-7.



## DOLOR TORÁCICO: CAUSA O CONSECUENCIA DE TRAYECTO INTRAMIOCÁRDICO

### CHEST PAIN: CAUSE OR CONSEQUENCE OF MYOCARDIAL BRIDGING

**Autores:**

*Elena Castilla Cabanes,  
Elisa Blanco González, Pedro Marcos-Alberca  
Moreno, José Luis Zamorano Gómez*

Servicio de Cardiología.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

**Correspondencia:**

Elena Castilla Cabanes  
E-mail contacto: elena\_castilla@hotmail.com

## RESUMEN

El trayecto intramiocárdico (TIM) se define como el segmento de una arteria coronaria cubierto total o parcialmente por tejido miocárdico, resultando ser un segmento arterial tunelizado<sup>1</sup>. La prevalencia de esta entidad varía según el método diagnóstico, así como la clínica que varía desde el estar asintomático hasta debutar con angina o muerte súbita, presentándose en cualquier caso en adultos mayores de 30 años. A continuación presentamos el caso de un paciente con dolor torácico y tunelización de la arteria descendente anterior media.

## PALABRAS CLAVE

Trayecto intramiocárdico, dolor torácico.

## SUMMARY

Myocardial bridging (MB) is defined as the presence of an epicardial coronary artery segment covered, total or partially, by myocardial tissue resulting in a tunnelled arterial segment. Prevalence varies depending on the method of diagnosis. Patients generally remind asymptomatic until third decade and clinical outcome varies from asymptomatic to angina or even cardiac sudden death. We present a case of a patient with chest pain and myocardial bridging of left anterior descending artery.

## KEY WORDS

Myocardial bridging, Chest pain.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 52 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, sin antecedentes familiares de interés. El paciente estaba a tratamiento farmacológico con calcio-antagonistas, inhibidores de la angiotensina y estatinas y su hábito de vida era sedentario.

Acude remitido a las consultas de cardiología por dolor torácico de características no típicas, de aparición con el esfuerzo y desaparición con el reposo, no acompañado de cortejo vegetativo. El paciente no refería síncope, palpitaciones o semiología de insuficiencia



cardíaca y se encontraba en clase funcional I de la NYHA, estable desde hacía un año.

La exploración física era anodina salvo aumento del índice de masa corporal (IMC 38 kg/m<sup>2</sup>). Como parte del protocolo de dolor torácico se realizaron electrocardiograma y analítica completa que resultaron normales, salvo hipercolesterolemia con colesterol LDL de 189 mg/dl; y ecocardiograma de estrés que fue negativo tanto clínica como eléctricamente, alcanzando la frecuencia cardíaca máxima con buena capacidad funcional, y con ecocardiograma pre y postesfuerzo rigurosamente normal.

A pesar de que la prueba de esfuerzo era de buen pronóstico, dado que el riesgo cardiovascular del paciente era moderado (SCORE 3-4 %), se decidió realizar una coronariografía no invasiva mediante tomografía computarizada multidetector (TCMD). Una vez obtenido el consentimiento informado y tras explicar al paciente el procedimiento, se procedió a entrenar al paciente para lograr una adecuada apnea durante la adquisición de imágenes. Posteriormente se monitorizó al paciente para comprobar ritmo y frecuencia cardíaca dado que en nuestro centro se excluye a pacientes con arritmia auricular o extrasistolia auricular o ventricular frecuente como candidatos a realización de la prueba. Para lograr adecuada resolución, sin artefactos de movimiento de

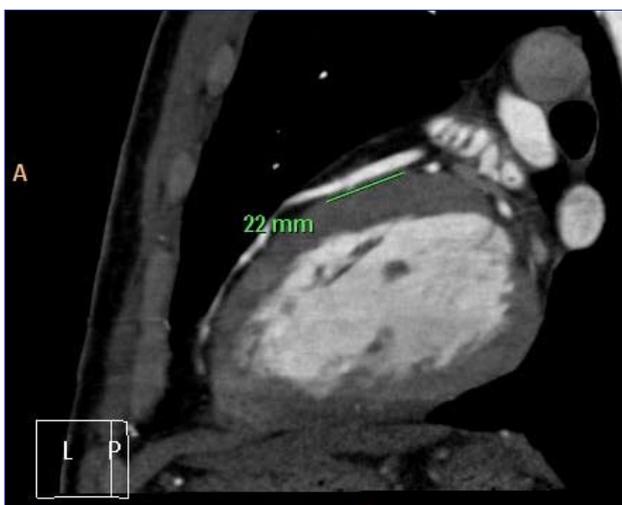
las arterias coronarias, el objetivo de frecuencia cardíaca durante el estudio es de 55 a 65 latidos por minuto, por lo que en nuestro caso, se premedicó al paciente con 5 mg de propranolol intravenoso; del mismo modo, se administró 1 mg de nitroglicerina sublingual para lograr mayor vasodilatación coronaria. Una vez preparado el paciente, se inició el estudio mediante TCMD de 64 canales. La TCMD mostró arterias coronarias epicárdicas sin estenosis angiográficas y un segmento de arteria descendente anterior media, de 22 mm de longitud, intramiocárdico de grado II (foto 1).

En vistas al resultado de la prueba, se modificó el tratamiento del paciente, sustituyendo los calcioantagonistas por betabloqueantes con desaparición de la sintomatología, que persistía tras 6 meses de seguimiento.

## DISCUSIÓN

El trayecto intramiocárdico (TIM) se define como el segmento de una arteria coronaria cubierto total o parcialmente por tejido miocárdico, resultando ser un segmento arterial tunelizado<sup>1</sup>. La prevalencia de esta entidad varía según el método diagnóstico; así supone alrededor del 50% en muestras de autopsia y baja hasta el 5% en las diagnosticadas por coronariografía. La causa de tal disparidad está en el hecho de que la angiografía detecta con facilidad aquellos casos de trayectos intramiocárdicos con efecto de compresión sistólica, pero no los que carecen de ella. La localización más frecuente es la arteria descendente anterior en su segmento medio<sup>2</sup>, y en muchos casos representa un hallazgo casual en coronariografías realizadas por otro motivo.

El significado clínico real del TIM sigue siendo controvertido. Inicialmente se consideró más una variante de la normalidad que una anomalía congénita con significado patológico, pero recientes estudios han sacado a la luz hallazgos fisiopatológicos que revelan cierta relevancia hemodinámica del TIM. De hecho, se han publicado casos de isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio, arritmias e incluso muerte súbita donde el TIM se ha propuesto como agente causal directo. Sin embargo, existen muy pocas publicaciones sobre seguimiento a largo plazo y valoración pronóstica –tanto de muerte como de incidencia de eventos cardiovasculares mayores– de pacientes con TIM sintomáticos.



**Figura 1:** Arteria descendente anterior en su recorrido por la cara anterior del ventrículo izquierdo con un segmento intramiocárdico en el segmento proximal de 22 mm.

## FISIOPATOLOGÍA

Durante mucho tiempo el TIM se consideró una variante anatómica de la normalidad sin relevancia fisiopatológica. Inicialmente la coronariografía permitía detectar el TIM como una compresión sistólica de la arteria coronaria, causada por el tejido miocárdico que lo envolvía. Sin embargo, la introducción de los ultrasonidos intracoronarios (IVUS) permitió detectar la presencia de alteraciones en la relajación del segmento con TIM durante la diástole -el período del ciclo cardiaco de mayor flujo coronario<sup>3</sup>-, considerando que la caída del flujo coronario provocaba un descenso de la presión de perfusión del segmento distal al TIM y, por tanto, un descenso del flujo de reserva coronario<sup>5-8</sup>. Los estudios con doppler intracoronario demostraron una anomalía fisiopatológica añadida a lo anterior que consistía en un aumento de la velocidad de perfusión de los TIM al principio de la diástole seguida de una caída de la misma o meseta<sup>4,6</sup>. Este fenómeno se describió como un signo típico de TIM (“fenómeno peakplateau”), y se presupone que induciría gradientes de presión elevados entre la parte proximal y la distal al TIM.

Posteriormente, varios estudios anatomopatológicos demostraron la presencia de placas arterioescleróticas significativas en los segmentos proximales al TIM, incluso en pacientes con coronariografías aparentemente normales, mientras que los segmentos tunelizados estaban libres de enfermedad<sup>9-12</sup>.

Un mecanismo causal alternativo es el vasoespasmismo coronario del segmento tunelizado. La compresión sistólica del segmento intramiocárdico produciría daño endotelial (sobre todo en casos de frecuencia cardiaca elevada), que estimularía la agregación plaquetaria y el vasoespasmismo.

Recientemente se ha iniciado una nueva etapa en el diagnóstico de la patología coronaria, gracias a la incorporación de la tomografía computerizada multidetector (TCMD) que ha sido especialmente útil para el abordaje del TIM. Dicha técnica ha permitido el diagnóstico de numerosos casos de TIM en pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, como en el caso que presentamos. Se han publicado incluso casos de pacientes con infarto agudo de miocardio con coronariografía normal y TIM en la TCMD, pero por ahora no está aclarado el fenómeno causal que provocaría el evento

isquémico en estos casos, aunque quizá la alteración del flujo de reserva coronario tenga algún papel.

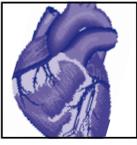
Tanto la TCMD como los tests funcionales hemodinámicos (IVUS, doppler) son herramientas de diagnóstico recientes, cuyos papeles en el diagnóstico de esta entidad están todavía por definir. Se ha propuesto recientemente una nueva clasificación para pacientes sintomáticos con TIM y coronariografía “normal” mediante parámetros invasivos y no invasivos derivados de estas técnicas, con el objetivo de que sirvan de guía para plantear diferentes estrategias terapéuticas<sup>13</sup>.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El diagnóstico por imagen del TIM se inició con la coronariografía invasiva, que establecía el diagnóstico de forma indirecta mediante la detección de compresión sistólica del segmento intramiocárdico, lo que se conoce como “efecto milking”. Posteriormente, el IVUS permitió la definición de “efecto media luna” que provocaba la compresión sistólica del vaso, y el doppler intracoronario permitió definir el fenómeno “Peak-plateau” de la velocidad de flujo coronario. A pesar de todos estos avances, la coronariografía invasiva detecta la compresión sistólica coronaria pero la prevalencia real de los TIM es mucho mayor, ya que muchos casos de TIM no presentan compresión sistólica. De hecho, la prevalencia de TIM por coronariografía supone el 5% de la hallada en estudios de autopsia<sup>14</sup>.

La TCMD se ha posicionado como una técnica no invasiva, alternativa al cateterismo, que permite la visualización de las arterias coronarias con gran resolución espacial y temporal. A diferencia de la coronariografía convencional, la TCMD es capaz de visualizar en un misma imagen, no sólo el lumen coronario sino también la pared endotelial, el miocardio adyacente y la cavidades cardiacas, permitiendo una evaluación mucho más global<sup>15</sup>. En la valoración por tomografía se incluye la localización, longitud y profundidad del TIM, así como la presencia de arterioesclerosis proximal o distal al segmento intramiocárdico. En estudios comparativos con el IVUS, la TCMD arrojó una sensibilidad del 93% y especificidad del 100%.

Actualmente, se puede considerar que la TCMD permite diagnosticar el TIM con mayor sensibilidad y especificidad que la angiografía convencional, aunque



la valoración funcional del TIM y su repercusión hemodinámica sobre el flujo de reserva coronario sólo se pueden realizar mediante coronariografía<sup>1</sup>. En nuestro caso, tanto en la proyección de 2 dimensiones, como en la de 3 dimensiones, se puede objetivar como parte del trayecto de la arteria descendente anterior se encuentra parcialmente cubierto por miocardio. (foto 2)

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La repercusión clínica de TIM no está bien definida. En general se considera una condición benigna, con tasas de supervivencia publicadas a 5 años del 97%<sup>16</sup>. Sin embargo, la importancia del TIM en la génesis de isquemia miocárdica es controvertida, asociándose en ocasiones a casos de angina inestable (presentación más frecuente), infarto agudo de miocardio, arritmias o muerte súbita<sup>21</sup>.

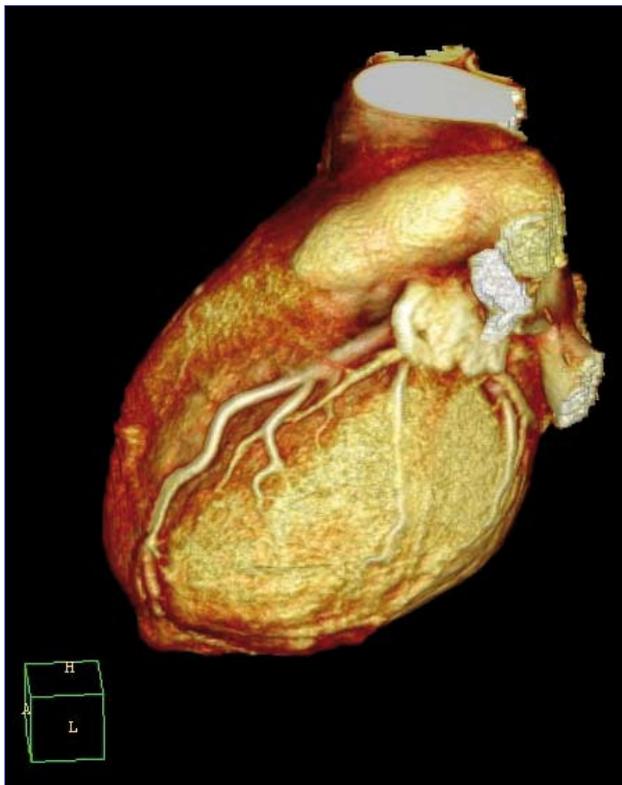
A pesar de que esta entidad está presente desde el nacimiento, los síntomas habitualmente no aparecen

hasta la tercera década de la vida, la razón está todavía por aclarar<sup>22,23</sup>. Esta discordancia entre anomalía y tiempo de expresión de la sintomatología, sugiere que sólo un parte de los pacientes con TIM están en riesgo de padecer algún tipo de evento cardiaco. Este hecho se ve apoyado por recientes estudios, en los que se postuló que las propiedades anatómicas del TIM (longitud, localización y profundidad) pudieran ser agente causal de infarto agudo de miocardio, mediante el empeoramiento de la historia natural de la arterioesclerosis y predisponiendo la formación de placas de arterioesclerosis en la zona proximal al TIM. De hecho, varios autores abogan porque el significado clínico del TIM viene determinado por la presencia concomitante de arterioesclerosis o incluso estenosis luminal, más que por la compresión vascular del segmento afecto. Por otro lado, si la teoría del vasoespasm coronario en el segmento intramiocárdico se toma en cuenta, los síntomas que aparecen tardíamente se podrían relacionar con la disfunción endotelial asociado o no a la arterioesclerosis proximal<sup>24-27</sup>.

### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En casos sintomáticos se puede emplear tanto tratamiento farmacológico como quirúrgico. Generalmente, los betabloqueantes son el fármaco de elección por sus efectos cronotrope e inotropo negativos así como por el aumento del flujo de reserva coronario. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos en principio están contraindicados por el aumento de la frecuencia cardiaca, no así los no dihidropiridínicos que se han utilizado como alternativa a los betabloqueantes. En algunos casos rebeldes al tratamiento médico se pueden plantear medidas invasivas; en series de tratamiento mediante stents se consiguió la corrección de los parámetros de flujo medidos por guía Doppler. En otras ocasiones, se ha planteado la miectomía del miocardio adyacente al TIM o incluso revascularización con injerto de arteria mamaria interna.

El pronóstico global se considera bueno, con tasas de supervivencia publicadas a 5 años del 97%<sup>16</sup>. Sin embargo, a pesar de la baja tasa de eventos a largo plazo, con mucha frecuencia estos pacientes continúan sintomáticos, permaneciendo con tratamiento médico por períodos muy prolongados e incluso de forma crónica.



**Figura 2:** Imagen de Volumen rendering que muestra parte de la arteria descendente anterior proximal en su trayecto por el surco interventricular anterior cubierta por tejido miocárdico.

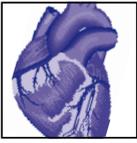
## CONCLUSIONES

Finalmente, por un lado se han detectado anomalías fisiopatológicas que permiten asumir que el TIM es algo más que una variante anatómica. Por otro lado, recientes estudios de diagnóstico por TCMD han mostrado que la prevalencia del TIM es del 30-50% de la población pero únicamente el 5% de ellos tienen compresión sistólica del segmento tunelizado. Por tanto, ¿Es el TIM una anomalía coronaria que debemos tratar?, ¿Es un agente causal de eventos coronarios? Son preguntas todavía sin respuesta y, aunque nuevos ensayos clínicos y técnicas de imagen, como el TCMD, han revelado que existe un efecto hemodinámico real del TIM sobre el flujo de reserva coronario de la arteria afecta, todavía no existen conclusiones reales sobre el riesgo individual de padecer futuros eventos coronarios.

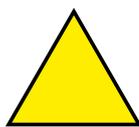
En el caso que presentamos, se modificó el tratamiento al paciente sustituyendo los calcioantagonistas por betabloqueantes logrando desaparición de la clínica, por tanto: podemos atribuir la clínica que presentaba nuestro paciente al segmento intramiocárdico? podemos atribuir la mejoría de la sintomatología al tratamiento con betabloqueantes? Hasta ahora, y como hemos comentado previamente, éstas son preguntas que a día de hoy no tienen respuesta, y habría que plantear nuevos estudios para poder llegar a estas, u otras conclusiones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation*. 2002; 106:2616–2622.
- Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989; 9:119–132.
- Erbel R, Rupperecht HJ, Ge J, Gerber T, Gorge G, Meyer J. Coronary artery shape and flow changes induced by myocardial bridging. *Echocardiography*. 1993;1:71–77
- Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, Baumgart D, Liu F, Haude M, Gorge G, von Birgelen C, Sack S, Erbel R. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J*. 1999; 20:1707–1716.
- Rouleau JL, Chuck LH, Hollosi G, Kidd P, Sievers RE, Wikman-Coffelt J, Parmley WW. Verapamil preserves myocardial contractility in the hereditary cardiomyopathy of the Syrian hamster. *Circ Res*. 1982; 50: 405–412.
- Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, Schmitz C, Minartz J, Krebs W, Hanrath P. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation*. 1997; 96:2905–2913.
- Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J*. 1995; 74:90–92.
- Jeremias A, Haude M, Ge J, Gorge G, Liu F, Konorza T, Erbel R. Emergency stent implantation in the area of extensive muscle bridging of the anterior interventricular ramus after post-interventional dissection [in German]. *Z Kardiol*. 1997; 86:367–372.
- Ge J, Erbel R, Gorge G, Haude M, Meyer J. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. *Br Heart J*. 1995; 73:462–465.
- Giampalmo A, Bronzini E, Bandini T. Sulla minor compromissione aterosclerotica delle arterie coronarie quando siano (per variante anatomica) in situazione Intramiocardica. *Giornale Italiano di Ateroscl*. 1964; 2:1–14.
- Angelini P, Tivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1983; 26:75–88.
- Desseigne P, Tabib A, Loire R. Pont myocardique sur l'interventriculaire antérieure et mort subite: a propos de 19 cas autopsies. *Arch Mal Coeur*. 1991; 84:511–516.
- Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, vom Dahl J, Klues HG, Minartz J, Uretsky BF. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology*. 2009; 112(1):13-21.
- Li JJ, Shang ZL, Yao M, Li J, Yang YJ, Chen JL, Qiao SB, Ma WH, Qin XW, Liu HB, Wu YJ, Yuan JQ, Chen J, You SJ, Dai J, Xu B, Xia R, Gao RL. Angiographic prevalence of myocardial bridging in a defined very large number of Chinese patients with chest pain. *Chin Med J*. 2008; 121: 405–408.
- Konen E, Goitein O, Sternik L, Eshet Y, Shesmesh J et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 587-93.
- Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982;103: 283–288.
- Kracoff OH, Ovsyshcher I, Gueron M. Malignant course of a benign anomaly: myocardial bridging. *Chest* 1987; 92:1113–1115.
- Bestetti RB, Finzi LA, Amaral FT, Secches AL, Oliveira JS. Myocardial bridging of coronary arteries associated with an impending acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1987;10:129–131.



19. Bestetti RB, Oliveira JS. Myocardial bridging of a coronary artery: a not-so-benign anomaly. *Chest* 1989; 95:706–707.
20. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976;37: 993–999.
21. Tauth J, Sullebarger T. Myocardial infarction associated with myocardial bridging: case history and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40:364–367.
22. Tio RA, Van Gelder IC, Boonstra PW, Crijns HJ. Myocardial bridging in a survivor of sudden cardiac near-death: role of intracoronary Doppler flow measurements and angiography during dobutamine stress in the clinical evaluation. *Heart* 1997; 77:280–2.
23. Lovell MJ, Knight CJ. Invasive assessment of myocardial bridges. *Heart* 2003; 89:699–700.
24. Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:351–9.
25. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005; 26:1159–68.
26. Zoghi M, Duygu H, Nalbantgil S, Kirilmaz B, Turk U, Ozerkan F *et al*. Impaired endothelial function in patients with myocardial bridge. *Echocardiography* 2006; 23: 577–81.
27. Duygu H, Zoghi M, Nalbantgil S, Kirilmaz B, Turk U, Ozerkan F *et al*. Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:12–6.



# Ekistol 100 mg

CILOSTAZOL

... más lejos

DISPONIBLE  
EN  
ESPAÑA

## Fármaco específico para la CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Avalado por una amplia y consistente evidencia clínica<sup>1</sup>:

### EVIDENCIA 1A<sup>2</sup>

Incrementa un **86%** la distancia recorrida sin dolor<sup>3</sup>



ENVASE con  
**56 comprimidos**  
1 MES de  
tratamiento

FINANCIADO  
POR EL S.N.S.

### POSOLOGÍA<sup>4</sup>

1 comprimido de **EKISTOL 100 mg** 2 veces al día  
30 minutos antes del desayuno y de la cena (o 2 horas después)

**BIBLIOGRAFÍA:** 1.- Norgren L et al. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007; 33: S1-S70 2.- Hirsch AT et al. Circulation, 2005; 113(11):e463-654 3.- Thompson PD et al. Am J Cardiol, 2002; 90: 1314-19 4.- Ficha técnica de Ekistol

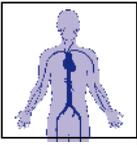
LACER, S.A.

SARDENYA,350  
E-08025 BARCELONA  
[www.lacer.es](http://www.lacer.es)

Lacer

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** EKISTOL 100 mg comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido contiene 100 mg de cilostazol. Excipientes: Ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos blancos, redondos, de cara plana, que llevan estampado "0G30" en una cara. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** EKISTOL está indicado para mejorar la distancia máxima y extenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (enfermedad arterial periférica estadio II de Fontaine). **Posología y forma de administración:** La dosis recomendada de cilostazol es de 100 mg dos veces al día. Cilostazol debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena. La administración de cilostazol con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de cilostazol, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos. El tratamiento durante 16 a 24 semanas puede resultar en una mejora significativa de la distancia a caminar. Puede observarse un efecto favorable después de 4 a 12 semanas de tratamiento. El médico debe considerar otras opciones terapéuticas si cilostazol no es efectivo después de 6 meses de tratamiento. **Ancianos:** No hay recomendaciones específicas de dosificación en personas mayores. **Niños:** La seguridad y la eficacia en niños aún no han sido establecidas. **Pacientes con deterioro renal:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de  $> 25$  ml/min. Cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min. **Pacientes con deterioro hepático:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. No hay datos para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Puesto que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a alguno de sus excipientes. Insuficiencia renal grave: aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min. Insuficiencia hepática moderada o grave. Insuficiencia cardíaca congestiva. Embarazo. Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (p.ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada). Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados en forma adecuada o inadecuada, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Debe advertirse a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de heridas durante el tratamiento. En caso de una hemorragia en la retina, debe suspenderse la administración de cilostazol. Consulte *Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* para más información referente a aviso de hemorragias. Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de cilostazol, es posible que se produzca un incremento del riesgo de sangrado combinado con una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores como la extracción dentaria). Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica electiva y el efecto antiagregante plaquetario no es necesario, se debe discontinuar el tratamiento con cilostazol 15 días antes de la intervención. Se ha informado en casos aislados o muy aislados sobre anomalías hematológicas, incluyendo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica (ver *Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes se repusieron después de suspenderse el tratamiento con cilostazol. Sin embargo, hubo casos de pancitopenia y anemia aplásica que tuvieron un desenlace fatal. Además de informar sobre episodios de hemorragias y aparición de heridas, debe advertirse a los pacientes que informen sin demora sobre cualquier indicio que pudiera delatar un desarrollo precoz de discrasia sanguínea, tales como púrpura y dolor de garganta. Debe practicarse un recuento hemático completo en caso de infección o si hubiera otro indicio clínico de discrasia sanguínea. Cilostazol debe dejarse de tomar inmediatamente si hubiera indicios clínicos o de laboratorio de anomalías hematológicas. Se aconseja precaución cuando cilostazol es administrado junto con inhibidores o inductores de CYP3A4 y CYP2C19 o con sustratos de CYP3A4. Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* para más información. Obre con cautela al recetar cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular. Debe proceder con cuidado al administrar concomitantemente cilostazol con cualquier otro agente capaz de disminuir la presión arterial, debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja. Consulte también *Reacciones Adversas*. Asimismo, debe tener cuidado al administrar cilostazol simultáneamente con cualquier otro agente que inhiba la agregación plaquetaria. Consulte *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Inhibidores de la agregación plaquetaria:** Cilostazol es un inhibidor de PDE III con actividad antiagregante plaquetaria. En un estudio clínico en sujetos sanos, cilostazol 150 mg b.i.d. administrado durante cinco días no provocó una prolongación del tiempo de sangría. **Aspirina:** La administración concomitante durante corto tiempo ( $\leq 4$  días) con cilostazol dio como resultado un aumento del 23-25% en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP en comparación con aspirina sola. No hubo tendencia aparente hacia una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban cilostazol y aspirina en comparación con pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de aspirina. **Clopidogrel y otros medicamentos antiagregantes plaquetarios:** La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no tuvo ningún efecto sobre el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Todos los sujetos sanos del estudio acusaron una prolongación del tiempo de sangría con el clopidogrel sólo, y la administración concomitante con cilostazol no dio como resultado un efecto significativo adicional del tiempo de sangría. Se recomienda proceder con cuidado al administrar concomitantemente cilostazol con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria. Se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de sangría. Debe prestar atención especial a pacientes que reciben tratamiento con varios antiagregantes plaquetarios. **Anticoagulantes orales como warfarina:** En un estudio clínico de dosis única, no se observó ninguna inhibición del metabolismo de la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (PT, aPTT, tiempo de sangría). Sin embargo, conviene proceder con cautela en pacientes que reciben tanto cilostazol como también cualquier agente anticoagulante, practicándose una vigilancia frecuente para reducir la posibilidad de hemorragias. **Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP):** Cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y en grado menor CYP1A2. El metabolito anhidro, que posee de 4 a 7 veces la potencia del cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, parece estar formado primordialmente vía CYP3A4. El metabolito 4'-trans-hidroxi, con una potencia de una a cinco veces la del cilostazol, parece estar formado primordialmente vía CYP2C19. Por ello, los medicamentos que inhiben CYP3A4 (como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones, IBP) incrementan la actividad farmacológica total en un 32 y 34% respectivamente y podrían tener el potencial de realzar los efectos indeseables del cilostazol. Una reducción de la dosis a 50 mg de cilostazol b.i.d. podría considerarse basándose en la respuesta clínica y la tolerancia individuales. La administración de 100 mg cilostazol el séptimo día de un tratamiento con eritromicina (un inhibidor moderado de CYP3A4) 500 mg t.i.d. dio como resultado un aumento del AUC del cilostazol en un 74%, acompañado de una disminución del 24% en el AUC del metabolito anhidro, pero con aumentos notables del AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. La administración concomitante de dosis únicas de 400 mg de ketoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) y 100 mg de cilostazol dio como resultado un incremento del AUC en un 117% junto con un descenso del 15% en el AUC del metabolito anhidro y un incremento del 87% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi, que finalmente incrementa la actividad farmacológica total en un 32% comparado con cilostazol solo. La administración de 100 mg de cilostazol b.i.d. con 180 mg al día en dosis única de diltiazem (un inhibidor de CYP3A4) tuvo como resultado incremento del AUC del cilostazol del 44%. La co-administración no afectó la exposición al metabolito anhidro, si bien aumentó en un 40% el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. En pacientes que participaron en ensayos clínicos, el uso concomitante con diltiazem produjo un incremento en el AUC de cilostazol de un 53%. La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de zumo de pomelo (un inhibidor de CYP3A4 intestinal), no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de cilostazol. La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol el séptimo día de un tratamiento con 40 mg al día de omeprazol (un inhibidor de CYP2C19), aumentó el AUC de cilostazol en un 26% junto con un aumento del 69% en el AUC del metabolito anhidro y un descenso del 31% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi, que finalmente aumentaba la actividad total farmacológica en un 42% comparado con cilostazol solo. **Sustratos de enzimas del citocromo P-450:** Cilostazol ha mostrado aumentar el AUC de lovastatina (sustrato sensible para CYP3A4) y su ácido  $\beta$ -hidroxilado aumentaron en más del 70%. Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (como cisaprida, halofantrina, pimocida, derivados ergóticos). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con simvastatina. **Inductores de enzimas del citocromo P450:** El efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (tales como carbamazepina, fenitoína, rifampicina e hipérico) sobre la farmacocinética de cilostazol no se ha evaluado. El efecto antiagregante plaquetario puede teóricamente alterarse y debe ser monitorizado cuidadosamente en la administración concomitante de cilostazol con inductores de CYP3A4 y CYP2C19. En los estudios clínicos, fumar (que induce el CYP1A2) redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de cilostazol. **Embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de cilostazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Ekistol no debería utilizarse durante el embarazo. **Lactancia:** En estudios en animales se observó el paso de cilostazol a la leche materna. Se desconoce la excreción de cilostazol en la leche humana. Debido al potencial efecto dañino en el lactante por una madre en tratamiento, no se recomienda el uso de Ekistol durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Cilostazol puede provocar mareo, debiendo los pacientes ser advertidos para proceder con cautela antes de conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentemente referidas en ensayos clínicos fueron cefalea (en  $> 30\%$ ), diarrea y heces anormales (en  $> 15\%$ ). Estas reacciones fueron habitualmente de intensidad leve a moderada, siendo a veces aliviadas mediante una reducción de la dosis. En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas recogidas en estudios clínicos y en el periodo post-comercialización. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ , frecuencia no conocida). No puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuente: equimosis. Poco frecuente: anemia. Raras: aumento del tiempo de sangría, trombocitemia. No conocida: tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuente: reacción alérgica. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuente: edema (periférico, facial). Poco frecuente: hiperglicemia, diabetes mellitus. No conocida: anorexia. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuente: ansiedad. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuente: cefalea. Frecuente: vértigo. Poco frecuente: insomnio, sueños anormales. No conocida: parestia, hipoestesia. **Trastornos oculares:** No conocida: conjuntivitis. **Trastornos del oído y del laberinto:** No conocida: tinnitus. **Trastornos cardíacos:** Frecuente: palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares. Poco frecuente: infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope. **Trastornos vasculares:** Poco frecuente: hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática. No conocida: sofocos, hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuente: rinitis, faringitis. Poco frecuente: disnea, neumonía, tos. No conocida: neumonía intersticial. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuente: diarrea, heces anormales. Frecuente: náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal. Poco frecuente: gastritis. **Trastornos hepatobiliares:** No conocida: hepatitis, función hepática anormal, ictericia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuente: erupción, prurito. No conocida: eczema, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Poco frecuente: mialgia. **Trastornos renales y urinarios:** Raro: insuficiencia renal, función renal anormal. No conocida: hematuria, polaquiuria. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuente: dolor torácico, astenia. Poco frecuente: escalofríos. No conocida: parestia, malasia, dolor. **Exploraciones complementarias:** No conocida: aumento de los niveles de ácido úrico, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina en sangre. Se observó un aumento de la incidencia de palpitación y edemas periféricos cuando cilostazol se combinó con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja, tales como bloqueantes de los canales del calcio o dihidropiridina. La única reacción adversa que provocó una suspensión del tratamiento en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con cilostazol fue cefalea. Otras causas frecuentes de suspensión fueron palpitación y diarrea (ambos 1,1%). Cilostazol de por sí puede entrañar un riesgo mayor de hemorragias, pudiendo este riesgo verse incrementado por la administración concomitante de otros fármacos con este potencial. El riesgo de hemorragias intraoculares puede ser mayor en pacientes con diabetes. **Sobredosis:** La información acerca de sobredosis agudas en humanos es limitada. Probablemente los indicios y síntomas sean cefalea severa, diarrea, taquicardia y posiblemente arritmias cardíacas. Los pacientes deben ser observados y recibir tratamiento de apoyo. En función de lo que se estime oportuno, debe procederse al vaciado gástrico mediante la inducción al vómito o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Almidón de maíz, celulosa microcristalina, caramelo cálcico, hipromelosa y estearato de magnesio. **Incompatibilidades:** No aplicable. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No requieren condiciones especiales de conservación. **Naturaleza, contenido del envase y PVP-iva:** Caja conteniendo comprimidos acondicionados en blísters de PVC/aluminio. Envase con 56 comprimidos, 34,97€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal. Coste tratamiento/día: 1,25 €. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LÁCER, S.A.; C/ Sardenya, 350; 08025 Barcelona. LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL





## IMAGEN DE PLACA COMPLICADA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

### IMAGE COMPLICATED PLAQUE BY OPTICAL COHERENCE CT

**Autores:**

*Elisa Blanco González, Juan Sánchez-Rubio  
Lezcano, Cristina Moreno Ambroj,  
Isabel Calvo Cebollero, Luis Placer Peralta*

Servicio de Cardiología.  
Hospital universitario Miguel Servet

**Correspondencia:**

Elisa Blanco González  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet.  
Paseo Isabel La Católica 1-3. 50009 Zaragoza  
Telf: 976 765 500. elisablanca@hotmail.com

Varón de 63 años hipertenso, dislipémico y exfumador con clínica de ángor de 1 año de evolución, habiendo presentado un episodio de angina de reposo un mes antes. El electrocardiograma basal no mostraba hallazgos patológicos y en el ecocardiograma se observó hipoquinesia inferior. Se realizó una coronariografía que demostró una arteria coronaria izquierda libre de lesiones angiográficas y coronaria derecha con una estenosis significativa en tercio distal (fig 1 flecha) y otra lesión intermedia en tercio medio (fig 1 cabeza de flecha), con imagen sugestiva de placa complicada. Se decidió completar el estudio con una técnica de diagnóstico intracoronario (OCT) demostrando que efectivamente existía a ese nivel una placa complicada (rotura + úlcera) (fig 2).

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen invasiva que proporciona imágenes similares a la ecografía intracoronaria (IVUS), pero cuya base física es la luz en lugar de los ultrasonidos. Esta herramienta diagnóstica emplea técnicas de interferometría óptica para generar imágenes a partir de los pulsos luminosos emitidos y recibidos desde los tejidos. La diferencia básica entre el IVUS y la OCT es que este presenta mayor penetración en la pared vascular a costa de una menor resolución, mientras que el OCT penetra menos en los tejidos pero ofrece una resolución muy superior (1 a 10 micras). Esta propiedad permite a la OCT valorar las características histológicas de la pared del vaso, lo que permite el estudio de la placa vulnerable o la identificación de pequeños trombos o disecciones que pasan inadvertidos con los estudios con IVUS.

**PALABRAS CLAVE:**

Tomografía de coherencia óptica y enfermedad coronaria.

**KEY WORDS**

Optical coherent CT and coronary heart disease.

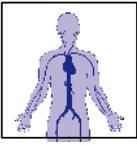
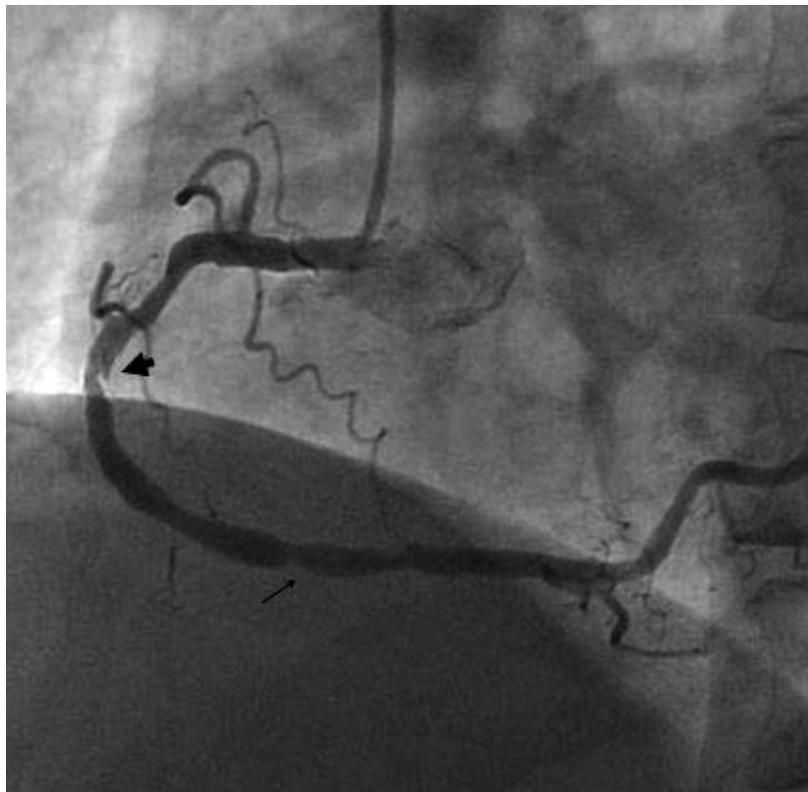
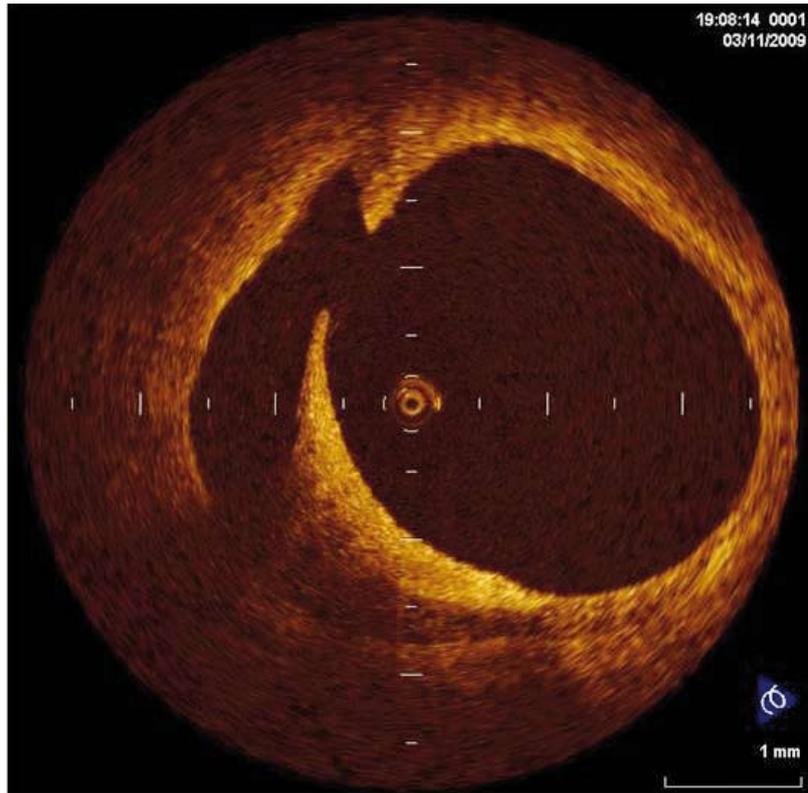


IMAGEN DE PLACA COMPLICADA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

*Elisa Blanco González, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Cristina Moreno Ambroj, Isabel Calvo Cebollero, Luis Placer Peralta*



# BOLETÍN

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los originales y trabajos científicos que se remitan a la Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología de cara a su publicación en la misma deberán dirigirse a:

**Sociedad Aragonesa de Cardiología**  
**C/Madre Rafols 2, Edificio Aida 7º- oficina 4**  
**50004 - Zaragoza**  
**info@cardioaragon.com**

Y ajustarse a las siguientes normas:

Se enviarán dos originales con el texto de los artículos, con el siguiente orden en su estructura:

### PORTADA:

En la que haga constar

- Firma de los autores solicitando su publicación en la Revista Aragonesa de Cardiología y expresando el no haber sido enviado, el artículo, para su evaluación ni publicado en otras revistas. (No será admitido ningún artículo que no aporte este condicionante).
- Sección de la Revista a la que se propone para su publicación (Artículo Original, Artículo de Revisión, Caso Clínico, Cardiología y Atención Primaria, Electrocardiograma, Imagen)
- Título.
- Autores (Nombre y Apellidos completos) y en el orden que se deseen que consten.
- Centro de Trabajo y Dirección del mismo.
- Dirección y persona a la que se dirigirse para la correspondencia. Aportando un correo electrónico al que poder dirigir las notificaciones del Editor.
- Resumen en Español e Inglés.

### TEXTO DE TRABAJO:

- Remitirse en folios de tamaño DIN/A4 escritos a doble espacio con márgenes de 2,5 cm y numerados correlativamente. Debiendo tener una extensión máxima de 6000 palabras, excluyendo tablas y pies de figuras.
- Es necesaria, a su vez, copia del original en soporte informático (diskette de 3 1/2 pulgadas o CD-R) en forma de archivo de programas de texto de uso habitual.
- En las secciones de "imagen" o ECG el texto será un breve comentario, inferior en todo caso a dos folios.

### BIBLIOGRAFÍA:

- Ajustarse a las normas internacionales.
- De Revista Médica. Lista de Autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

### FIGURAS:

- Tamaño máximo de 10x15 cm, debiendo ser de calidad suficiente para permitir su reproducción, especialmente las imágenes de radiografías, ECG, Ecocardiográficas,...
- Al dorso de cada Figura se hará constar el trabajo, primer autor y el número de la figura.
- Los pies de las figuras se remitirán en una hoja o archivo de texto aparte.
- Se aconseja, si fuera posible, su presentación en soporte informático con escaneado de buena calidad a 300 ppp en formato no comprimido JPEG o TIFF. Y de modo que en el título del archivo se muestre la identificación inequívoca de la figura.
- Se aceptarán figuras a color, pero en el momento de su publicación las figuras de más de dos colores pueden no ajustarse al original, según criterios editoriales.

### TABLAS:

- Se presentará cada una en hojas independientes, debiendo ir numeradas siguiendo el orden de aparición en el texto.

### OTRAS PAUTAS:

- Se podrán remitir Cartas al Editor, con extensión inferior a 2 folios, reservándose el Comité Editorial el derecho de publicarlas y/o resumirlas.
- Ante cualquier duda de presentación se deben seguir las mismas indicaciones que se realizan como normas de publicación que se realizan como normas de publicación para la Sociedad Española de Cardiología ([www.revespcardiol.org/normas.htm](http://www.revespcardiol.org/normas.htm)).
- El comité editorial revisará los originales y podrá sugerir a los autores las modificaciones que estime oportunas, estando facultados para aceptar o rechazar los trabajos según su adecuación a los objetivos de la publicación.
- Una vez recibido el original será evaluado de forma diligente, remitiendo contestación a su autor en un plazo inferior a 60 días en el que se le informará de si ha sido aceptado o rechazado para su publicación.
- Posteriormente se informará del número de la revista y en la fecha en que será publicado, y nuevamente cuando la publicación haya sido realizada.
- Dicha información se llevará a cabo a través de mail de forma preferente, por lo que se solicita que los autores indiquen en la dirección de correspondencia un correo electrónico actualizado al que se les pueda remitir la misma.

# AYUDAS Y PREMIOS

## CONVOCATORIA DE AYUDAS 2009 PARA ESTANCIAS EXTERNAS DE LOS RESIDENTES DE ARAGON QUE FINALIZAN SU FORMACION DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIACA

### BASES

1. La Sociedad Aragonesa de Cardiología convoca ayudas para estancias externas de los Residentes del Hospital Universitario Miguel Servet y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, que finalizan su formación en Cardiología y Cirugía Cardíaca.
2. La cuantía de las ayudas es de 500 euros.
3. Los solicitantes deben ser RESIDENTES de Cardiología y Cirugía Cardíaca y ser miembros de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.
4. Los solicitantes deben cumplimentar un formulario, que se encuentra en la página web de la sociedad aragonesa de cardiología y enviarlo por correo electrónico a la dirección de correo que figura en la misma ([www.cardioaragon.com](http://www.cardioaragon.com)).
5. Es imprescindible para solicitar la ayuda el adjuntar un artículo de revisión o artículo original que se haya realizado durante la rotación externa y que esté en relación con ésta para que sea publicado en la revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.
6. Se concederán anualmente y la entrega tendrá lugar durante la Asamblea General Ordinaria que se celebra en diciembre de cada año.
7. Para cualquier aclaración contactar con el Editor de la Revista.

## CONVOCATORIA DE PREMIOS 2008 PARA EL MEJOR TRABAJO PUBLICADO EN LA REVISTA ARAGONESA DE CARDIOLOGIA

### BASES

1. La Sociedad Aragonesa de Cardiología convoca este premio con el objetivo de incentivar la publicación de trabajos en la Revista Aragonesa de Cardiología.
2. La cuantía del premio es de 300 euros.
3. Optarán todos los artículos publicados en la Revista Aragonesa de Cardiología durante el año 2008.
4. El Jurado estará constituido por el Presidente de la Sociedad Aragonesa de Cardiología, el Editor de la Revista y el Consejo Editorial.
5. Se concederá anualmente y la entrega tendrá lugar durante la Asamblea General Ordinaria que se celebra en diciembre de cada año.

