

REVISIONES TERAPÉUTICAS

Diuréticos y betabloqueantes frente al bloqueo del sistema renina-angiotensina en el tratamiento de la hipertensión en el paciente diabético y prediabético

Moderador:

A. Bonet Plá

Médico de familia. Dirección Médica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Miembro del Grupo de Trabajo en HTA de la SVMFIC y de semFYC.

Ponentes:

J.M. Iglesias Clemente

Médico de familia. Centro de Salud San Juan, Salamanca. Miembro del Grupo de Trabajo en HTA de la SAMFYC y de semFYC.

T. Ureña Fernández

Médico de familia. Distrito Sanitario Jaén. Miembro del Grupo de Trabajo en HTA de la SAMFYC y de semFYC.

Introducción al debate acerca del uso de diuréticos y betabloqueantes en pacientes diabéticos e hipertensos

J.A. Bonet Plá

Actualmente existe un debate sobre si los diuréticos tiazídicos y los betabloqueantes, tienen una acción diabética y empeoran los niveles de glucosa, y así, a largo plazo, producen un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad en el paciente diabético o con síndrome metabólico. En un artículo de cohortes en pacientes que tomaban diferentes fármacos Gress¹ sólo encontró una mayor incidencia de diabetes de inicio en el grupo tratado con betabloqueantes. Sin embargo en ensayos clínicos en los que se comparaban distintos tratamientos, se ha observado una mayor aparición de DM en los grupos tratados con diuréticos y betabloqueantes (tabla 1).

Un reciente meta-análisis² que incluye los ensayos clínicos publicados en los últimos años confirma el menor riesgo de padecer DM de los pacien-

TABLA 1
Tratamiento HTA y aparición de diabetes

		RR	IC 95%
STOP2	IECA vs DIU/BB	1,05	0,92-1,19
STOP2	BCC vs DIU/BB	0,97	0,73-1,29
NORDIL	BCC vs DIU/BB	0,87	0,73-1,04
CAPP	IECA vs DIU/BB	0,86	0,74-0,99
HOPE	IECA vs placebo	0,66	0,51-0,85
LIFE	ARA vs BB	0,75	0,63-0,88
ASCOT	IECAS/BCC vs DIU/BB	0,71	0,64-0,79
VALUE	ARA vs BB	0,77	0,69-0,86

tes tratados fármacos distintos a Diuréticos y Betabloqueantes (figura 1). Ese efecto pernicioso sobre la glucemia de los fármacos clásicos se puede observar en un estudio³ que comparó la asociación trandolapril con verapamil-RS frente a losartán e hidroclorotiazida. La asociación trandolapril con verapamil-RS durante un año mejoró el perfil metabólico y se asoció a una menor incidencia de diabetes de nuevo inicio, frente al tratamiento de segundo escalón de la HTA con losartán e hidroclorotiazida. A pesar de que en los dos grupos se produce un bloqueo del sistema renina-angiotensina, losartán, que había conseguido una menor incidencia de DM frente a atenolol en el estudio LIFE, no consigue contrarrestar los posibles efectos sobre la glucemia que puede producir la hidroclorotiazida. Por el contrario la asociación IECA y verapamil-RS, consigue los mismos resultados en el descenso de la presión arterial y perfil lipídico, y mejora la sensibilidad a la insulina.

Un segundo motivo de debate ha sido la duda acerca de la importancia que esa diabetes aparecida en el curso del tratamiento antihipertensivo tiene en cuanto a riesgo cardiovascular para el paciente. El estudio PIUMA, un estudio prospectivo a 15 años confirmó la mayor asociación de nuevos casos de diabetes y el tratamiento con diuréticos; además se comprobó que esta diabetes de nuevo inicio suponía un riesgo de mortalidad cardiovascular similar al de la diabetes ya conocida⁴. Por el contrario en el estudio SHEP-extendido (un ensayo clínico aleatorio) no se encontró este peor pronóstico⁵.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o con ARA-II, parece ser la primera alternativa en el paciente hipertenso con diabetes, el segundo escalón se encontraría la asociación a un diurético tiazídico a bajas dosis. Ésta es la propuesta de las principales guías de tratamiento de la HTA en los diabéticos y también la que se recoge en las recientes recomendaciones de la ADA-AHA 2007 para la prevención de la enfermedad cardiovascular en el diabético. Pero a largo plazo este tratamiento podría tener efectos perniciosos sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético o pre-diabético⁶.

A partir de los datos disponibles, parece evidente que la terapia inicial con un ARA-II, un IECA, un BCC o placebo reduce significativamente el riesgo relativo de aparición de DM respecto a diuréticos y betabloqueantes. Sin embargo, además de esta conclusión global es posible también realizar diversas consideraciones:

a) Los datos que se presentan son consistentes con los EC publicados. Pero estos resultados provienen en pocas ocasiones de objetivos primarios (estudios DREAM, ALPINE) y son más habitualmente encontrados como objetivos secundarios (estudios VALUE, ASCOT) y en la mayoría como objetivos no pre-especificados.

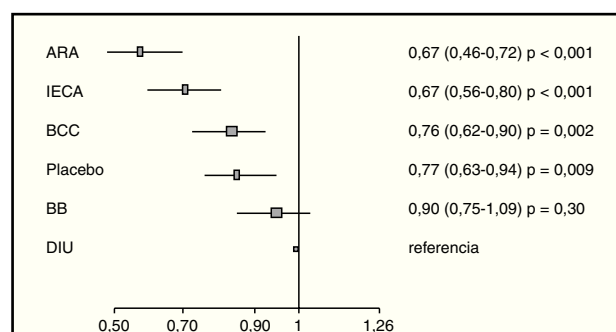


FIGURA 1

b) No sabemos que puede derivarse en cuanto a morbi-mortalidad del cambio en el tiempo de los criterios diagnósticos de DM.

c) La incidencia de estos resultados en la práctica clínica es incierta. Si bien un estudio longitudinal retrospectivo ha mostrado una relación entre los nuevos casos de diabetes y la aparición de eventos cardiovasculares¹, varios estudios aleatorizados no han encontrado ninguna diferencia: SHEP, MONICA, VALUE, ALLHAT.

d) Mientras futuros estudios (NAVIGATOR, ONTARGET, TRANSCEND) no aporten más información, no debemos olvidar que las conclusiones definitivas se realizan a partir de verdaderos EC que comparen los tratamientos o estrategias “que se enfrentan” y no de análisis estadísticos indirectos, por perfeccionados que estos sean.

e) En el control de la HTA es importante no continuar con la eterna discusión respecto a cuál es el mejor tratamiento inicial (incluyendo el que produzca una menor incidencia de DM, con las repercusiones que con el tiempo pueda este hecho provocar), sino pensar que:

1. En caso de indicación específica, el fármaco hipotensor aconsejado ya nos vendrá determinado por la evidencia disponible.
2. Si no se produce una respuesta hipotensora adecuada, el incremento de la dosis o la sustitución es posible, pero en la mayoría de ocasiones será necesario añadir otro hipotensor que actúe de forma sinérgica. Generalmente no deberemos esperar más de 4 a 8 semanas para realizar una modificación terapéutica.
3. En la mayoría de casos, será preciso la combinación de dos o más fármacos. En esta situación, será preciso asociar probablemente un fármaco que actúe sobre el sistema renina angiotensina, un diurético y un bloqueante de los canales del calcio.
4. No olvidar la posibilidad de iniciar el tratamiento con dos fármacos en casos de HTA estadio 2 o alto riesgo cardiovascular añadido y sea preciso un descenso de PA superior a 20/10 mm Hg de PA sistólica y diastólica respectivamente⁷.

El abordaje cardiovascular integral no debe olvidarse y obviamente en 8 a 16 semanas es posible en muchas ocasiones haber procedido a la “escalada terapéutica” hipotensora adecuada”.

Bibliografía

1. Gress et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342:905-12.
2. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
3. Verdecchia P, Reboli G, Borgioni C, Cattobigio R, Filipucci L et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
4. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:2592-7.
5. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberg RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardio*. 2005;95:29-35.
6. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. *Circulation*. 2007;115:114-26.
7. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.

Diuréticos y betabloqueantes: un lugar en el mundo

J.M. Iglesias Clemente

Introducción y lo que dicen las guías más recientes

Una precisión inicial debería establecer que ambos grupos farmacológicos son demasiado amplios para establecer conclusiones generales dentro de cada clase y en mucha menor medida cabe considerar ambas clases en conjunto para argumentar a favor o en contra de sus indicaciones o efectos secundarios. Además la utilización de unas dosis u otras, como en el resto de los fármacos, definen la eficacia, pero también la presencia de efectos secundarios clínicamente significativos. De modo que se debe entender el título más como una expresión periodística que como un enunciado científicamente preciso y que estas reflexiones se refieren a los diuréticos tiazídicos administrados en dosis bajas y que las argumentaciones sobre los

betabloqueantes no se pueden hacer para toda la clase sino haciendo referencia específica a los utilizados en los ensayos clínicos. Una segunda precisión introductoria: los comentarios se atienen al paciente diabético e hipertenso, sin otra lesión de órgano diana salvo que se indique expresamente. Por tanto no son directamente extrapolables al paciente con microalbuminuria (MAU) o enfermedad renal crónica, por ejemplo. Tampoco cabría hacer una extrapolación sin matices a cualquier tipo de diabetes que, como es conocido, comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, de modo que sería prudente considerar que las pruebas atañen a la diabetes tipo 2. Aunque existen muchas guías rigurosas de hipertensión arterial (HTA) las dos más publicadas en nuestro entorno son la del JNC-VII y la guía conjunta de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología (SEH/SEC). El JNC-VII consideraba que los diuréticos tiazídicos a dosis bajas (DTDB) eran efectivos en diabéticos bien solos bien en terapia combinada y que los betabloqueantes (BB) lo eran en terapia combinada. También decía que la discusión entre comenzar con unos u otros fármacos era superflua en cierta medida, puesto que la mayoría requerirían más de uno. El mismo año la guía conjunta SEH/SEC recomendaba utilizar en los pacientes diabéticos e hipertensos cualquiera de los fármacos hipotensores que fueran efectivos y bien tolerados generalmente en combinación. En la fecha de redacción de este documento aún no ha aparecido la nueva edición del JNC y muy recientemente ha sido publicada la guía SEH/SEC. En ella se dice que un bloqueante del sistema renina-angiotensina debe de ser un componente habitual de la terapia combinada y el preferido cuando la monoterapia es suficiente. Sin embargo no todas las guías sobre el tratamiento de la HTA aparecidas en los dos últimos años dicen lo mismo. La guía del NICE, actualizada en el año 2006 dice, por acuerdo unánime del grupo redactor, que sería prudente no utilizar la asociación de DT y BB como tratamiento inicial del paciente hipertenso con alto riesgo de desarrollar diabetes aunque la combinación podría ser necesaria si la hipertensión progresa o se desarrolla enfermedad cardiovascular. Esta consideración debe matizarse con su recomendación de utilizar los diuréticos en los pacientes mayores de 55 años como primera elección junto con los calcioantagonistas. La guía hace referencia a otra de la misma organización sobre el tratamiento de la hipertensión en el paciente diabético y esta considera a los BB y a los diuréticos al mismo nivel que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Otra guía más reciente, canadiense, publica en su edición del año 2007 que los DTDB, calcioantagonistas (CA), IECA y ARA-II son fármacos de primera elección en el tratamiento de la diabetes sin albuminuria.

Diuréticos tiazídicos a dosis bajas y pronóstico a largo plazo

El tratamiento con DT no ha sido inferior al tratamiento con otros hipotensores en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los ensayos clínicos. Se argumenta que, a largo plazo, el incremento producido en la incidencia de diabetes durante la duración de los ensayos puede producir un aumento de la morbimortalidad cardiovascular que no ha podido verse reflejada en los estudios por la falta de tiempo para la aparición de complicaciones. El modo de comprobar esto es realizar un seguimiento a largo plazo de las cohortes tratadas. Dos estudios tienen resultados contrapuestos^{1,2}: Verdecchia encuentra en el suyo que la nueva diabetes ocurrida durante el tratamiento con diuréticos es semejante a la diabetes preexistente¹; Kostis, por el contrario en un seguimiento de 14 años del estudio SHEP concluye que la clortalidona mejora los resultados a largo plazo y especialmente en pacientes diabéticos, que los sujetos que desarrollaron diabetes durante el tratamiento no tuvieron un incremento significativo de eventos cardiovasculares y que tuvieron un mejor pronóstico que los que ya presentaban diabetes antes de iniciarse². No son estudios comparables ni en validez, ni en importancia, ni en aplicabilidad. Por citar un calificador: el primero es un registro observacional de sujetos inicialmente no tratados con hipertensión esencial; el segundo un estudio histórico de cohortes cuyos sujetos fueron seleccionados inicialmente de forma aleatoria para un ensayo clínico.

Microalbuminuria, macroalbuminuria e insuficiencia renal

Una revisión sobre el papel de los IECA y ARA-II en la prevención de estas complicaciones se puede encontrar en el trabajo publicado por Miguel y cols³. Por citar un estudio de los muchos recogidos en este trabajo: el metanálisis de Casas concluye que el efecto renoprotector en pacientes con diabetes no está probado y en pacientes con enfermedad renal no diabética es incierto⁴.

A propósito de estos epígrafes es muy conveniente precisar la diferencia de significación clínica existente entre marcadores biológicos, la MAU es uno

de ellos, marcadores biológicos que pueden ser resultados subrogados, la HTA, la HbA(1c), el colesterol LDL y resultados clínicos (la insuficiencia renal). Los tres citados más arriba son los únicos aceptados por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) como parámetros subrogados en los estudios para la evaluación de nuevos fármacos.

Betabloqueantes frente a IECAS y ARA-II

En el año 2005 un metanálisis concluía que los BB no debían ser considerados como medicamentos de primera elección ni utilizados como fármacos de referencia en futuros ensayos clínicos⁵. En el año 2006 otro metanálisis concluía que los BB no debían ser considerados como medicamentos de primera elección en personas mayores sin otras indicaciones para estos agentes, pero que en personas jóvenes están asociados con una significativa reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular⁶. Una revisión Cochrane del año 2006 concluye que las pruebas disponibles no apoyan el uso de BB como fármacos de primera línea para el tratamiento de la HTA. Se basan en el efecto relativamente débil de los BB para reducir los accidentes cerebrovasculares y la ausencia de efecto sobre la enfermedad coronaria comparados con placebo o con ningún tratamiento. Los BB tienden también a obtener peores resultados en comparación con los CA, IECA y los DT. El inconveniente es que la mayoría de las pruebas que fundamentan estas conclusiones provienen de ensayos en los que se usó el atenolol y en poblaciones de mayor edad, por lo que se desconoce por ahora si los BB tienen efectos diferentes más favorables en los pacientes más jóvenes que en los ancianos, como apuntaba el metanálisis de Khan⁷, o si hay diferencias entre los diferentes subtipos de betabloqueantes⁸. En el año 2005 un metanálisis⁹ concluía que los ARA-II no estaban asociados a un riesgo significativo de infarto de miocardio, sin embargo el intervalo de confianza del 95% no excluía un riesgo de hasta un 16% de incremento o una reducción de riesgo del 25%. Venía a revisar una revisión narrativa publicada en la misma revista en los que se ponía en tela de juicio el papel de los ARA-II en distintos estudios en relación con el riesgo de infarto de miocardio¹⁰.

Conclusiones o el paradigma científico

Probablemente nos sentiríamos más cómodos sin esta cotidiana carga de incertidumbres y si los problemas tuvieran una respuesta unívoca. Son embargo este no ha sido nunca el paradigma en la ciencia. Las prácticas que definen la construcción del pensamiento científico en un momento determinado son fruto de una red de fuerzas internas y externas al propio método que utiliza una disciplina científica específica y que convierten sus resultados en provisionales más que en estables y dogmáticos. Sin capacidad de analizar la validez, importancia y aplicabilidad de los estudios clínicos, el médico clínico tiene que asumir muchas veces las conclusiones por la autoridad de los autores, más que por la capacidad de convicción de las pruebas.

Bibliografía

- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American journal of cardiology*. 2005;95:29-35.
- Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso M. Tratamiento de la hipertensión arterial en los diabéticos: una revisión crítica. *SEMERGEN*. 2007;33:241-9.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
- Tardif JC, Heinenon T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113:2936-42.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Cmaj*. 2006;174:1737-42.
- Bindman AB, Forrest CB, Britt H, Crampton P, Majeed A. Diagnostic scope of and exposure to primary care physicians in Australia, New Zealand, and the United States: cross sectional analysis of results from three national surveys. *BMJ (Clinical research ed)*. May 15 2007.
- McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ*. 2005;331:873.
- Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ*. 2004;329:1248-49.

IECA y ARA-II: más razones a favor

T. Ureña Fernández

La coexistencia de hipertensión y Diabetes Mellitus es un hecho demostrado desde hace tiempo. Esta coexistencia conlleva un incremento de riesgo en la aparición de las principales complicaciones de la enfermedad cardio-cerebro-vascular, así como en la mortalidad de las mismas. El inicio del tratamiento antihipertensivo en el diabético hipertenso se debe realizar cuando sus cifras son $\geq 140/90$ mmHg (*Recomendación evidencia A*) con el objetivo de control $\leq 130/80$ mmHg, con el que se ha demostrado que se previene eficazmente la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes. Para ello en la mayoría de los casos se requerirá una combinación de dos o más medicamentos antihipertensivos. Todos los grupos farmacológicos de antihipertensivos han demostrado reducir las cifras de Presión Arterial (PA) pero persiste la duda si los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado de Beta-Bloqueantes y Diuréticos tiazídicos influirían en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Por otro lado los fármacos que actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) podrían tener un efecto beneficioso que iría mas allá de mero hipotensor.

Beneficios de los IECA y ARA-II en el paciente hipertenso diabético

El bloqueo sobre el SRAA ha demostrado ser eficaz en la prevención de la aparición de la Nefropatía Diabética en todas sus fases. En pacientes con DM 1 hipertensos y cualquier grado de albuminuria los IECA han demostrado el retraso en el desarrollo de la neuropatía, en pacientes con DM 2, hipertensión y microalbuminuria IECA y ARA-II han demostrado el retraso en el desarrollo de macroalbuminuria. En pacientes diabéticos tipo 2, hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal, los ARA-II han demostrado que retrasan la progresión a nefropatía. En estudios sobre hipertensos de alto riesgo como el LIFE¹ al analizar la población diabética, el ARA-II Losartan se manifestaba más eficaz en la reducción del objetivo primario que el Beta-bloqueante Atenolol. Estos resultados eran mas aparentes en la subpoblación diabética del estudio con resultados significativos en la mortalidad por cualquier causa. El estudio HOPE² demostró que se podía reducir la mortalidad hasta el 40% utilizando un IECA como Ramipril en diabéticos hipertensos. Aunque lo importante sea bajar la PA con cualquier fármaco en el diabético hipertenso, en el uso combinado de varios de ellos siempre deberá estar presente uno que actúe sobre el SRAA.

Evidencias a favor de que IECA y –ARA-II disminuyen la incidencia de DM si se usan en el tratamiento del paciente hipertenso no diabético

La insulina resistencia juega un papel causal en la hipertensión como en la arteriosclerosis. El sistema cardiovascular esta especialmente susceptible a los efectos tróficos del SRAA cuando hay hiperinsulinemia. El mecanismo mediante el cual IECA y ARA-II mejoraría el metabolismo de la glucosa se ha explicado mediante su efecto en la preservación de la función de la célula B y/o mejoría en la sensibilidad a la insulina que hace que se disminuya la necesidad de su secreción, mejoría en la microcirculación y cambios en el estatus iónico que pueden afectar tanto a la secreción de insulina por los islotes como a la acción celular de la insulina y otros mecanismos desconocidos como el recambio en los adipocitos o el efecto agonista de los PPAR-G que están inhibidos por la Angiotensina II. En varios estudios se ha encontrado una inesperada reducción en el desarrollo de DM 2 cuando se utilizaban hipotensores como IECA y ARA-II. El Estudio CAPP³ que comparaba pacientes hipertensos tratados con Captopril frente a Diuréticos y Betabloqueantes encontró una incidencia menor de DM en el grupo IECA del 14%. El estudio HOPE² comparaba frente a placebo los efectos del IECA Ramipril en morbimortalidad cardiovascular siendo sus resultados claramente favorables en el grupo de intervención pero además se observó una reducción del 34% en la aparición de nuevos diagnósticos de DM. Aunque la mayoría de los análisis de estos estudios son *post-hoc* también los hay en los que el objetivo del estudio era la aparición de diabetes aunque este objetivo era secundario: El estudio LIFE⁴ (Losartan frente a Atenolol en hipertensos con Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo) conseguía un NNT de 50 para evitar una DM, el VALUE⁵ (Valsartan frente a Amlodipino en hipertensos de alto riesgo) de 32. Varios metaanálisis que analizan esto resultados en su conjunto confirman estos datos, así por ejemplo en uno sobre 12 estudios aleatorizados⁶ se demostró una reducción en el riesgo de desarrollar diabetes del 27% en los tra-

tados con IECA y del 23% en los tratados con ARA-II. Mas recientemente mediante la técnica de "metaanálisis de redes"⁷ que permite la comparación dos a dos de los diferentes grupos de antihipertensivos en 22 Ensayos Clínicos y con 143.153 participantes que no tenían DM en el inicio del estudio se concluía que la asociación de medicación antihipertensiva e incidencia de DM es menor en ARA-II e IECA, seguida de BCC y placebo, Beta-Bloqueantes y Diuréticos en este orden. Sin embargo la publicación durante este año del estudio DREAM cuyo objetivo principal era evaluar los efectos de Ramipril en la aparición de DM o muerte, ha supuesto en cierta medida un jarro de agua, al no encontrar significación estadísticas en la aparición de DM del grupo Ramipril frente al placebo aunque algunos resultados intermedios si eran favorables al grupo del IECA. Los hallazgos del estudio DREAM son compatibles con la ausencia de efecto del Ramipril sobre el riesgo de DM pero no excluyen la posibilidad de algún beneficio. Es difícil concluir si la Inhibición/bloqueo del SRAAA tiene un efecto antidiabético o si simplemente no poseen el potencial de desarrollar DM que pudieran tener Beta-Bloqueantes y Diuréticos y en menor grado Bloqueantes de los Canales del Calcio. Estudios pendientes de publicar durante este año y el que viene nos podrán dar alguna respuesta. Por otra parte se ha sugerido que la diabetes que se desarrolla por efecto de ciertos medicamentos antihipertensivos no tendría el mismo pronóstico que la que se desarrolla de forma natural. Esta afirmación se basa en la observación de que los pacientes que desarrollan diabetes por la medicación no tienen una mayor morbilidad que los que no la desarrollan. Sin embargo para que aparezcan complicaciones vasculares de la DM deben transcurrir por término medio 10 años, tiempo que no se ha evaluado en estos estudios. Hay excepciones. El estudio SHEP⁸ con un seguimiento durante 14 años no asocia una mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan DM con la clortalidona frente a los que no. Sin embargo una limitación de estos estudios con un seguimiento tan largo es que las complicaciones microvasculares relacionadas con la hiperglucemia no se pudieron calcular. Además cuanto mas largo es el tiempo de seguimiento mas factores de confusión pueden aparecer. Estudios de otro tipo realizados en cohortes de hipertensos que se siguen durante un tiempo prolongado se observó que los tratados con diuréticos tenían mas probabilidad de desarrollar DM⁹ y que la aparición de esta en hipertensos tratados conlleva una morbilidad similar a la de los hipertensos diabéticos conocidos previamente. Por tanto la afirmación de que la DM que se desarrolla por algunos antihipertensivos es inocua es arriesgada y probablemente sea muy difícil comprobarla o negarla¹⁰. Ante la epidemia de obesidad que se nos avecina con el incremento de DM de forma espontánea no parece muy de sentido común que produzcamos mas de forma iatrogénica tratando la hipertensión cuando con otros antihipertensivos podríamos evitar la aparición de nuevos casos.

Bibliografía

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
2. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882-85.
3. Ingelfinger J, Solomon C, Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors for Impaired Glucose Tolerance — Is There Still Hope? *N Engl J Med*. 2006;12:1608-10.
4. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-16.
5. Julius S, Kjeldsen S E, Weber M, et al, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
6. Abuissa H, Jones P, Marso S, O'Keefe J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials *JACC*. 2005;46:821-6.
7. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis *Lancet*. 2007;369:201-07.
8. Savage PH, Pressel SL, Curb D, et al. Influence of long-term, lowdose, diuretic-based antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1998;158:741-51.
9. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni G, Gattobigio R, Fippucci I. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects *Hypertension*. 2004;963-9.
10. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journ Hypertension*. 2007;25:1105-87.

Fibrilación auricular. Nuevas perspectivas de un problema antiguo. ¿Frenar?, ¿revertir?

Moderador:

J.A. Cordero Torres

Médico de familia. Unidad Medicalizada de Emergencias-112 de Badajoz y Adjunto del Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. Coordinador del Grupo de Trabajo de Urgencias y Atención Continuada (GUAC) de semFYC. Instructor de SVA. Monitor de SVB del Programa ESVA semFYC.

Ponentes:

M. Canals Aracil

Médico de familia. Centro de Salud Las Calesas, Madrid. Miembro del GUAC de semFYC.

J. Pueyo Val

Médico de familia. Unidad medicalizada de Emergencias de Zaragoza. Servicio Aragonés de Salud. Miembro del GUAC de semFYC. Coordinador del Grupo de Urgencias de la Sociedad Aragonesa de MFyC.

Presentación

J.A. Cordero Torres

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular caracterizada por una activación rápida, irregular y no coordinada de ambas aurículas con pérdida de su eficacia contráctil. Es la arritmia más frecuente en los servicios de urgencias y su prevalencia en la población aumenta con la edad (2% en mayores de 60 años y 6% en mayores de 80 años). Su importancia radica en la elevada morbilidad asociada, relacionada sobre todo con el desarrollo de insuficiencia cardiaca y enfermedad tromboembólica.

En el ECG se caracteriza por ausencia de ondas P con un ritmo irregular del QRS, generalmente rápido y estrecho, salvo que el paciente presente un bloqueo de rama subyacente o tenga una vía accesoria asociada. Para facilitar su manejo se puede clasificar en primer episodio documentado, paroxística (cede espontáneamente en horas o días), recurrente y permanente (larga evolución y escasas posibilidades de reversión a ritmo sinusal).

Aunque en muchas ocasiones el diagnóstico es casual porque el paciente está asintomático, clínicamente pueden presentar palpitaciones, disnea, insuficiencia cardiaca, dolor torácico, embolismos sistémicos o incluso muerte súbita.

En la anamnesis habrá que recoger el número y duración de los episodios, severidad de los síntomas y su posible relación con factores desencadenantes. También si toma antiarrítmicos y su respuesta a los mismos si se usaron con anterioridad; indagar sobre la existencia de cardiopatía estructural de base o de otras patologías asociadas con la FA como el hipertiroidismo y por último si tiene antecedentes de enfermedad embólica o factores de riesgo asociados.

Es necesario desde el primer momento (atención primaria) un ECG, incluso monitorización del trazado en el caso de FA con respuesta ventricular rápida, temperatura y tensión arterial. Si existen signos de bajo gasto cardíaco también pulsioximetría y glucemia capilar.

Si el paciente es derivado por FA rápida al servicio de urgencias del hospital serán necesarios además una radiografía de tórax, determinación analítica (hemograma, perfil bioquímico con marcadores cardíacos y coagulación). En caso de hipoxia o mala perfusión una gasometría arterial. Si la FA no tiene una respuesta ventricular lenta (< 90 lpm) podría tratarse en atención primaria con medicación oral, pero teniendo en cuenta el tiempo de evolución. Las estrategias para su manejo son diferentes dependiendo de si la FA lleva instaurada más o menos de 48 horas y de la sintomatología acompañante. En los últimos años ha habido cambios significativos en la anticoagulación oral (AC) y su control. Sin embargo, debido a que se han modificado las indicaciones de este tratamiento y al aumento de la esperanza de vida de la población, se estima un incremento progresivo superior al 15% anual en el número de pacientes sujetos a TAO. Este aumento de la población subsidiaria de TAO, junto con el

control tan estricto que implica debido a la idiosincrasia del propio tratamiento para evitar las graves complicaciones que pueden derivarse del control inapropiado de la AC, hace que nos situemos ante un problema de salud pública de gran trascendencia social y económica.

Si por el contrario la respuesta ventricular es rápida y la tolerancia mala, la estrategia puede pasar por su derivación hospitalaria y en todos los casos en que se presente:

- Síntomas que sugieren complicaciones (insuficiencia cardíaca, presíncope o síncope, angina de pecho).
- Fibrilación auricular de menos de 48 h de duración, para realizar cardioversión eléctrica o farmacológica.

En cualquiera de los dos casos las decisiones y posibilidades terapéuticas son múltiples, y por tanto se nos plantean dudas en cuanto a su manejo en función de diversas variables (situación hemodinámica, distancia al hospital, edad del paciente, anticoagulación o antiagregación, comorbilidad, etc.).

Las diferentes guías clínicas y sociedades no son unánimes en sus recomendaciones y continuamente se plantean revisiones no siempre adaptadas a la realidad del medio donde trabajamos y la de los pacientes.

En la presente revisión se van a actualizar los diferentes tratamientos planteados en el manejo de la fibrilación auricular visto desde sus tres prismas posibles por médicos de familia que trabajan en diferentes ámbitos de la atención primaria: Emergencias, Urgencias Hospitalarias y Centros de Salud, revisando:

1. Descompensación aguda con mala tolerancia que requiere actuación inmediata. Cardioversión eléctrica: ¿cuando y como hacerla?
2. Cardioversión farmacológica: ¿Cuándo y con que fármaco?
3. Descompensación aguda de tiempo indeterminado con buena tolerancia
4. Control de la respuesta ventricular, ¿Un fármaco para cada paciente?
5. Fibrilación auricular crónica
6. ¿Mantener el ritmo sinusal a toda costa?
7. ¿Antitrombóticos o anticoagulantes?

Asistimos en los últimos años a cambios radicales conceptuales y terapéuticos. Su importancia en la calidad de vida del paciente y el aumento de los gastos en Salud nos invita de nuevo tomarla como tema de revisión en este Congreso.

Nos enfrentamos con ella a diario, creemos conocer y manejarla adecuadamente, pero ¿Es esto realmente así?

Bibliografía

1. Martín A, Merino JL, del Arco C, et al. Guías para el manejo de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2002;14:243-61.
2. Salas Álvarez FJ. Taquiarritmias y bloqueos auriculoventriculares. *AMF*. 2007;3:193-4.
3. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with FA: executive summary. A report of the American College of Cardiology/AHA Taskforce on Practice Guidelines and the ESC for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guideline for the Management of Patients with FA). *Circulation*. 2001;104:2118-50.
4. García-Lizana FR, Sarria-santamera A, Gol-Freixa J. Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica. ¿Cuándo indicarla? *Aten Primaria*. 2004;34:374-8.

Fibrilación auricular (FA): manejo del paciente en FA estable hemodinámicamente y de tiempo de evolución no conocido/control de frecuencia

M. Canals Aracil

La FA es la arritmia más frecuente en las consultas de Atención Primaria y probablemente en el contexto de atención urgente extrahospitalaria. Se define como una taquicardia supraventricular caracterizada por la activación auricular no coordinada que conlleva el deterioro de la función mecánica del corazón.

En el ECG se caracteriza por la aparición de oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas f) que varían en amplitud, forma e intervalo y sustituyen a las ondas P, así como una respuesta ventricular irregular y rápida en presencia de un tejido de conducción intacto. Esta respuesta

ventricular depende pues, de las propiedades electrofisiológicas del nodo AV y de otros tejidos de conducción, del tono vagal y simpático, de la presencia o ausencia de vías accesorias y de la acción de fármacos.

En los últimos meses, se han publicado distintos estudios que han dado paso a la posibilidad de opciones de manejo distintas a las tradicionales. Todas estas han quedado recogidas en la Guía de práctica clínica que a finales del año 2006 se publicó fruto del consenso entre la Sociedad Americana de Cardiología, la American Heart Association y la Sociedad Europea de Cardiología.

En esta mesa de actualización pretendemos comentar los aspectos más novedosos recogidos en esta publicación.

En el caso de la FA persistente o permanente y en aquellos individuos en que diagnosticamos una FA de duración indeterminada, las principales recomendaciones actualmente serían:

1. Para pacientes con FA persistente o permanente, se recomienda la monitorización de la frecuencia cardíaca en reposo y el control mediante agentes farmacológicos (un betabloqueante o un antagonista del calcio no hidropiridínico, en la mayoría de los casos). Nivel de evidencia B. Recomendación clase I.
2. La dioxina se recomienda en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC), disfunción ventricular izquierda o en pacientes sedentarios. Nivel de evidencia C. Recomendación clase I.
3. La digoxina se puede combinar con betabloqueantes o antagonistas del calcio no hidropiridínicos para el control de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio, ajustando la dosis para evitar bradicardias. Nivel de evidencia B. Recomendación clase IIa.
4. Se recomienda el tratamiento antitrombótico para la prevención de tromboembolia en todos los pacientes con FA, excepto en pacientes con FA aislada o con contraindicaciones. Nivel de evidencia A. Recomendación clase I.
5. En pacientes con FA no valvular y con alto riesgo de accidente cerebrovascular (ACVA) el tratamiento recomendado es con antagonistas de la vitamina K manteniendo un INR entre 2 y 3. Los factores asociados a un alto riesgo son tromboembolia previa y estenosis mitral. Nivel de evidencia A. Recomendación clase I.
6. Se recomienda la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes con más de 1 factor de riesgo moderado (edad ≥ 75 años, hipertensión, IC, disfunción sistólica del VI y diabetes mellitus). Nivel de evidencia A. Recomendación clase I.
7. Se recomienda la administración de aspirina (81-325 mg/día) como alternativa a los antagonistas de la vitamina K en pacientes de bajo riesgo o si hay contraindicaciones a éstas. Nivel de evidencia A. Recomendación clase I.
8. En pacientes con FA que no tienen prótesis mecánicas, se puede interrumpir la anticoagulación hasta una semana sin sustitución de heparina en caso de tener que realizar procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que conlleven riesgo de sangrado. Nivel de evidencia C. Recomendación clase IIa.
9. Para la cardioversión farmacológica de la FA se recomienda la administración de flecainida, dofetilida, propafenona o ibutilida. Nivel de evidencia A. Recomendación clase I.

Otro tema de debate en la actualidad está centrado en cual de las dos estrategias es mejor: el control de la frecuencia ventricular sin compromiso de restaurar o mantener el ritmo sinusal frente a la estrategia de control del ritmo que pretende restaurar y/o mantener el ritmo sinusal. Distintos ensayos clínicos recogidos en una revisión sistemática publicada por la colaboración Cochrane concluyeron que no existe evidencia de que la cardioversión farmacológica en la FA sea superior al control de la frecuencia cardíaca, en términos de mortalidad (RR = 1,14 (1,00-1,31), puesto que la cardioversión se asocia a una mayor tasa de efectos adversos y de hospitalizaciones, no reduciendo tampoco el riesgo de ictus. Estos resultados han quedado recogidos en la Guía clínica en la que se señala que el control de la frecuencia podría ser un tratamiento inicial razonable en pacientes mayores con FA persistente además de hipertensión o cardiopatía.

Bibliografía

- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revi-

- se the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257-e354.
- Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD001927. Rev.
- Cordina J, Mead G. Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter [Review]. *The Cochrane Library*, Copyright 2006, The Cochrane Collaboration. 2006. Volume (1).
- Salas Álvarez F, Roset Monrós P, De Dios Sanz, JJ; Canals Aracil M; Abreu Galán M.A. Manejo de las arritmias cardíacas más frecuentes en el ámbito de Atención Primaria. *Médicos de Familia*. 2006;7:35-46.

Manejo del paciente con FA e inestabilidad hemodinámica. FA de reciente comienzo. Cardioversión

J. Pueyo Val

La Fibrilación Auricular (FA) es un tipo de arritmia cardíaca caracterizada por una actividad auricular desorganizada con una respuesta ventricular variable, debido a que gran parte de esos impulsos originados en las aurículas son detenidos en el nódulo auriculoventricular (AV). La base electrofisiológica más aceptada es que son producidos en múltiples focos aleatorios por reentrada de ambas aurículas.

Es la arritmia con mayor prevalencia y mayor incidencia en relación a la edad (7-10% mayores de 80 años). Además, se produce un acortamiento de los periodos refractarios, favoreciendo la reentrada y la cronicidad (re-modelamiento electrofisiológico).

Otros factores son: cardiopatía (estructural/isquémica), hipertensión, obesidad, diabetes, hipertiroidismo, TEP, Wolff-Parkinson-White, alcohol, etc. La cardiopatía y la hipertensión reúnen casi al 70% de los casos de FA. Aún así, hasta cerca del 30% no presentan cardiopatía alguna detectada.

La FA multiplica por sí misma en 5 el riesgo de accidente cerebrovascular (hasta el 15% de los ictus). Es generadora de la mayor cantidad de émbolos, principalmente en el territorio cerebral (alrededor del 75%), con independencia de la edad. También es la arritmia que más ingresos hospitalarios genera al año.

El enfoque de esta revisión se ha realizado hacia la asistencia del paciente con FA en Atención Primaria, por lo que se han omitido intencionalmente procedimientos y fármacos no presentes en este medio, y se han teniendo en cuenta los practicables.

Paciente inestable

Paciente con palpitaciones, disnea, que se producen en el contexto de angor, síndrome coronario agudo-IAM, I. cardíaca, shock, edema agudo de pulmón, hipotensión, gran cortejo vegetativo, etc. Cuadro clínico subsidiario de tratamiento inmediato agresivo.

Tratamiento general en AP

La FA de reciente inicio en un corazón previamente sano, generalmente finaliza espontáneamente en las primeras 24 horas, por lo que, en ausencia de isquemia miocárdica o de deterioro hemodinámico, se debe realizar una actitud expectante o control de la frecuencia. Por el contrario, la FA que provoca inestabilidad hemodinámica, debe ser tratada de forma agresiva evitando de esta manera el empeoramiento del paciente, secuelas, e incluso un desenlace fatal.

Tratamiento farmacológico: control frecuencia, reversión de ritmo

En las últimas recomendaciones se han recogido niveles de evidencia B y recomendaciones clase I para el control farmacológico de la frecuencia en paciente en fase aguda que no está inestable hemodinámicamente:

- β -bloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos,
- Digital o amiodarona si existe insuficiencia cardíaca.

Si existe contraindicación a los 3 primeros o mala respuesta, se puede administrar amiodarona, todos ellos de forma intravenosa (nivel de evidencia C, clase IIa).

Por el contrario, en relación a la cardioversión farmacológica, la amiodarona es un fármaco seguro presente en Atención Primaria (nivel de evidencia A, clase IIa), sino se considera necesario revertir de forma inmediata (nivel C).

Tratamiento eléctrico

Es el método más efectivo y seguro para restaurar el ritmo sinusal en el paciente inestable, (80% a 90%), con una tasa de éxito superior a la de los fármacos. Se debe realizar sedo-analgésia previa: midazolam, fentanilo, propofol o etomidato, y monitorizar y preparar material para soporte vital avanzado.

Está indicada en la reversión a ritmo sinusal de la FA no autolimitada cuando existe compromiso hemodinámico o isquemia, y tras la CV farmacológica (o como primera opción), con un nivel de evidencia C. Ambas son clase I.

Se planteará también en la mesa la colocación de las palas o los parches: antero-anterior o anteroposterior, así como la energía sugerida para la cardioversión: energía bifásica equivalente (la monofásica está cada vez más en desuso).

En la mesa se expondrán también las actitudes terapéuticas en situaciones determinadas como el síndrome coronario agudo-IAM, paciente embarazada, presencia del Wolff-parkinson-White, entre otras.

Bibliografía

- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257-e354.
- ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1329.e1-64.
- Cordina J, Mead G. Cardioversión farmacológica para la fibrilación y el aleteo auricular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
- Muñoz Martínez T, Martínez Alúiz S, Vinuesa Iozano C, et al. comparación de dos posiciones de electrodos en la cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular. *Med intensiva*. 2006;30:137-42.