

CRISIS HIPERTENSIVAS

César Cerezo Olmos

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Nieves Martell Clarós

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Madrid

Realizado por:



Patrocinado por:



www.chiesi.es

CRISIS HIPERTENSIVAS

AUTORES

César Cerezo Olmos

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Nieves Martell Clarós

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Madrid

La hipertensión (HTA) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes, afectando aproximadamente a un 25% de la población general en edad adulta a nivel mundial (alrededor de un billón de individuos), siendo responsable de 7 millones de muertes anuales. Se estima que el 1% de los pacientes hipertensos desarrollarán en algún momento a lo largo de su evolución al menos un episodio de HTA severa de presentación aguda que precisará, en la mayoría de las ocasiones, de tratamiento antihipertensivo intravenoso. Se calcula que una cuarta parte de los pacientes que consultan en un Servicio de Urgencias lo hacen debido a crisis hipertensivas, hecho más frecuente en aquellos individuos que en los meses anteriores habían precisado de modificación de su tratamiento antihipertensivo farmacológico por mal control de las cifras tensionales. Estos cuadros sitúan a los pacientes que los padecen en un riesgo orgánico y vital evidente, con porcentajes de un 4% de mortalidad y de un 19% de aparición o empeoramiento de lesión orgánica.

Concepto

El síndrome de emergencia hipertensiva fue descrito por primera vez por Volhard y Fahr en 1914 y fue definido como hipertensión acelerada severa. La elevación de la presión arterial (PA) se acompañaba de evidencia de daño renal y de signos de lesión vascular en corazón, cerebro y retina, así



como por una evolución rápidamente fatal que originaba fracaso renal, ictus o síndrome coronario agudo.

Existe un amplio número de términos que han sido utilizados para definir la elevación aguda de la PA, produciendo confusión en determinadas circunstancias, fundamentalmente por la poca coincidencia en lo relativo a las cifras que determinan estas entidades.

La definición más comúnmente aceptada en la actualidad es la que describe la crisis hipertensiva como aquella situación de marcado aumento de la PA (PA diastólica > 120 mmHg o PA sistólica > 210 mmHg). Aunque sólo representan un pequeño porcentaje dentro la HTA, las crisis hipertensivas suponen el peligro más inmediato para estos sujetos por su capacidad para afectar la integridad del aparato cardiovascular. Pueden presentarse a cualquier edad, si bien en los varones el doble que en las mujeres. Se desarrollan en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, aunque es poco frecuente en nuestros días que ocurran como efecto último de la HTA de larga evolución. Existen numerosas causas y factores que pueden precipitar su aparición (tabla 1). Se debe diferenciar esta entidad de un aumento de la PA secundario a una situación estresante o por dolor intenso, entidad que se denomina *pseudocrisis hipertensiva*.

Las crisis hipertensivas se diferencian según su pronóstico y manejo, tanto diagnóstico como terapéutico. Una urgencia hipertensiva es una crisis hipertensiva que no origina



lesión orgánica aguda ni complicaciones graves inmediatas. Suponen un 75% de las crisis hipertensivas globales. La mayoría ocurren en sujetos con HTA ya conocida, habitualmente mal controlada. Suele manifestarse, en general, de manera asintomática, aunque frecuentemente asocian cefalea (22%), epistaxis (17%) o mareo. El 90% se resuelven de modo espontáneo o con modificaciones leves del tratamiento, sin necesidad de tratamiento agresivo u hospitalización, debiendo evitarse reducciones bruscas de la PA. Una emergencia hipertensiva es una elevación brusca de la PA complicada por la evidencia de afectación aguda o progresiva de órganos diana [dolor torácico sugerente de angina o infarto agudo de miocardio (27% de los casos), disnea con insuficiencia cardíaca o edema pulmonar (22%) o déficit neurológico originado por encefalopatía, ictus o hemorragia cerebral (21%), aneurisma disecante de aorta, eclampsia..., siempre reflejando un elevado riesgo vital (tabla 2). La cifra de PA con la que se produce lesión orgánica depende de la PA basal del sujeto, por lo que en pacientes con HTA de larga evolución se toleran cifras de PA sistólica > 200 mmHg sin encefalopatía y en pacientes previamente no hipertensos pueden aparecer emergencias hipertensivas con cifras de PA menores (PA diastólica < 100 mmHg). Requieren una reducción inmediata de la PA con fármacos por vía parenteral (aunque no necesariamente a valores normales) para prevenir o limitar el daño orgánico.



Evaluación clínica completa

Se debe realizar una historia clínica y una exploración física detalladas, así como diversas pruebas complementarias para evaluar el estado del paciente.

- **Historia clínica:** se debe interrogar por duración y grado de control de HTA, actividad física, hábitos nutricionales (fundamentalmente ingesta de sal), terapias previas, grado de adherencia al tratamiento farmacológico y consumo de sustancias que produzcan elevación de la PA (drogas o fármacos descritos en tabla 1, con especial atención al uso de antiinflamatorios no esteroideos por su uso generalizado). Asimismo, se debe investigar acerca de las posibles causas del aumento de la PA (p. ej. hipoxia, dolor, distensión vesical, excesos dietéticos, etc.)
- **Síntomas** de daño cerebral, cardíaco, renal y visual, así como clínica de apnea obstructiva del sueño.
- **Toma correcta de la PA:** se debe realizar en condiciones óptimas (evitar la ingesta de café en la hora anterior, no fumar durante los 15 minutos previos a la toma, vejiga vacía, ambiente cálido y acogedor). Son necesarias 3 tomas consecutivas con intervalos de 2-3 minutos, para minimizar la reacción de alerta.
- **Exploración física completa** dirigida a valorar a la presencia de semiología de insuficiencia cardíaca, arritmias



cardiacas o patología valvular, soplos o masas pulsátiles abdominales, asimetría de pulsos periféricos, focalidad neurológica o lesión en el fondo de ojo.

- **Pruebas de laboratorio:** inicialmente se debe solicitar hemograma, bioquímica básica (con función renal, glucosa e iones, fundamentalmente) y sistemático y sedimento urinario.
- **Electrocardiograma:** valorar la existencia de hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones sugerentes de isquemia cardiaca.
- **Radiografía de tórax:** en la actualidad únicamente se considera una prueba fundamental si se sospecha insuficiencia cardiaca o disección aórtica.
- **Otras exploraciones** dependiendo de la sospecha clínica: angioTAC torácico si síntomas sugerentes de disección aórtica, enzimas cardiacas ante un infarto agudo de miocardio, TAC craneal si hay datos de afectación neurológica.

El estudio de las causas secundarias que pueden originar la elevación brusca de las cifras de PA debe siempre realizarse una vez que el paciente ha recibido el tratamiento farmacológico acorde a la gravedad de la crisis hipertensiva y ha sido estabilizado, fundamentalmente en aquellas situaciones de lesión orgánica con riesgo vital. De estas entidades, la hipertensión renovascular es la causa secundaria más frecuente y, sin embargo, la menos evidente con



los datos obtenidos de la historia clínica y la exploración física, debiendo sospecharse en pacientes de edad avanzada con perfil aterosclerótico. Habitualmente se acompaña de alteración de la función renal. Se puede valorar con ecografía doppler de las arterias renales o angioTAC abdominal. Si el paciente presenta paroxismos de cefalea, taquicardia y rubefacción facial acompañando a las crisis hipertensivas se debe descartar la presencia de feocromocitoma, solicitando inicialmente metanefrinas en plasma y orina y ácido vanilmandélico en orina. Dada su elevada prevalencia actual, debemos tener en cuenta la posibilidad del hiperaldosteronismo primario, sobre todo si se detecta una hipopotasemia importante en bioquímica inicial, debiendo valorarse ambas glándulas suprarrenales mediante ecografía o TAC abdominal, así como cuantificar la concentración plasmática de renina y aldosterona.

Manifestaciones clínicas especiales

HTA ACELERADA-MALIGNA

Se trata de una entidad con baja frecuencia en nuestros días. Consiste en la combinación de HTA severa ($>220/130$ mmHg) y daño retiniano en forma de hemorragias, exudados algodonosos (retinopatía de Keith-Wagener de grado 3) y/o papiledema (retinopatía de Keith-Wagener de grado 4). Los síntomas clásicos incluyen la alteración de la visión (variable desde visión borrosa hasta disminución de la agudeza



visual) y del estado neurológico (cefalea, confusión, somnolencia, estupor, déficit focales, crisis comiciales, coma), oliguria y vómitos. Analíticamente se caracteriza por la presencia de fracaso renal agudo y en el 25% de los casos, datos de microangiopatía trombótica (hemólisis intravascular con eritrocitos fragmentados, elevación de LDH y trombopenia). El pronóstico es similar con ambos grados de retinopatía, siendo el manejo idéntico en ambas situaciones, recomendándose ingreso hospitalario para control precoz de la HTA.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

Consiste en una elevación marcada y brusca de la PA con clínica neurológica acompañante (cefalea intensa, náuseas y/o vómitos, agitación, crisis comiciales y alteración del estado mental, que puede derivar en situaciones de coma), todos ellos reversibles con la reducción de la PA. Esta clínica se corresponde con el edema cerebral secundario al incremento en el flujo sanguíneo cerebral que hiperperfundea al cerebro tras la elevación brusca de la PA. Los estudios de imagen (tomografía computerizada o resonancia magnética) suelen mostrar una leucoencefalopatía posterior de la sustancia blanca, que afecta mayoritariamente a la zona parieto-occipital, así como al cerebelo y tronco cerebral.

PATOLOGÍA CARDIACA

Típicamente aparece insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo de pulmón y/o cardiopatía isquémica en distintas manifestaciones.



DAÑO RENAL

Se manifiesta de forma variable como fallo renal agudo, insuficiencia renal crónica, hematuria o microhematuria, proteinuria, síndrome hemolítico-urémico, etc.

Manejo terapéutico de las crisis hipertensivas

URGENCIA HIPERTENSIVA

En primer lugar, se debe confirmar que no existe afectación orgánica ni riesgo vital, es decir, descartar una emergencia hipertensiva. Posteriormente, se debe colocar al paciente en condiciones óptimas, incluyendo cuarto de exploración tranquilo y con poca luz. Es imprescindible confirmar el grado de adherencia al tratamiento farmacológico en aquellos pacientes diagnosticados con anterioridad de HTA (en caso contrario, debe reajustarse la pauta y reiniciar tratamiento oral inmediatamente). Se pueden administrar ansiolíticos si se considera que se encuentra bajo una situación de ansiedad.

Si con las medidas anteriores persiste la elevación de la PA, se deben iniciar fármacos antihipertensivos por vía oral (tabla 3). De manera general, la PA debe reducirse de manera progresiva en un periodo de 24-48 horas, siendo recomendable inicialmente la administración de fármacos de acción rápida, seguido de la intensificación o modificación del tratamiento antihipertensivo previo. En cualquier caso,



está contraindicada la reducción brusca de la PA, por la posibilidad de desarrollar eventos isquémicos por bajo gasto, especialmente en pacientes hipertensos de larga evolución, bien de edad avanzada o con perfil arteriosclerótico.

El agente farmacológico ideal sería aquel que tuviera un efecto de acción rápido, fácilmente reversible y con un perfil de seguridad adecuado. La administración de fármacos por vía sublingual, actitud que se venía realizando años atrás, está en la actualidad desaconsejada ya que suelen conllevar un marcado efecto rebote. Disponemos de un amplio número de agentes útiles, aunque ninguno ha demostrado claros beneficios sobre el resto:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)** (captopril: 25-50 mg cada 15-30 min. hasta tres tomas, máximo 100 mg): los más utilizados en la actualidad. Es inhabitual que produzcan hipotensión brusca con la primera dosis. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal importante o hipovolemia, estando contraindicados en embarazo y estenosis bilateral de arteria renal.
- **Calcioantagonistas** (amlodipino: 5-10 mg; nifedipino: 20 mg; nitrendipino: 20 mg; manidipino: 10-20 mg): el nifedipino administrado vía sublingual ha sido considerado durante años como el fármaco de elección en las urgencias hipertensivas. Sin embargo, desde los años 90 se recomendó abandonar su uso debido a su rápido pero errático e impredecible efecto, que originaba importantes eventos adversos y fenómeno de rebote marcado.



Las formulaciones de acción más lenta (como amlodipino) son consideradas de elección en nuestros días.

- **Bloqueantes alfa y beta** (labetalol 100-200 mg, dosis que se puede repetir cada 10-20 minutos): reduce las resistencias sistémicas vasculares sin disminuir el flujo sanguíneo periférico, manteniendo además la circulación cerebral, renal y coronaria.
- **Diuréticos** (furosemida 40 mg): facilitan la reducción de la sobrecarga de volumen con ulteriores descensos de PA, favoreciendo la sinergia con el resto antihipertensivos, los cuales frecuentemente producen retención hidrosalina al tiempo que reducen la PA. Se deben utilizar con precaución en pacientes con depleción de volumen porque se favorece la vasoconstricción y, consecuentemente, un empeoramiento de la hipertensión.
- **Betabloqueantes** (atenolol 50-100 mg o propranolol 20-40 mg): no son considerados fármacos de primer escalon en la actualidad.

En las siguientes 1-2 horas, se pueden repetir dosis de los fármacos descritos o combinar varios agentes con el objetivo de reducir las cifras de PA hasta valores considerados seguros, inicialmente no inferiores a 180/100 mmHg. Durante las siguientes 24-48 horas, el paciente debe ser valorado de manera ambulatoria para confirmar el control de la PA y las posibles modificaciones del tratamiento antihipertensivo que fueran necesarias, con el fin de normalizar las cifras en 5-7 días. En el caso de que, tras 2-3 horas, las cifras de PA se mantengan en valores $> 210/120$ mmHg a pesar de la utili-



zación de repetidas dosis de fármacos orales, se recomienda ingreso hospitalario para tratamiento y estudio.

EMERGENCIA HIPERTENSIVA

Se recomienda ingreso hospitalario urgente (frecuentemente en UCI) para monitorización continua de las constantes y del ECG, con vigilancia estricta del nivel de conciencia.

Es obligada la reducción inmediata de la PA hasta valores seguros, pero evitando los descensos bruscos. En un periodo de minutos u horas, se debe disminuir la PA media en aproximadamente un 15-25% o la PA diastólica por debajo de 100/110 mmHg (salvo en situaciones excepcionales como la disección aórtica, en la que es imprescindible reducir la PA sistólica a 120 mmHg). La mayor parte de las complicaciones secundarias al tratamiento de las emergencias hipertensivas se derivan del descenso drástico de la PA, circunstancia que suele aparecer en pacientes ancianos, así como en aquellas situaciones en las que aparecen signos de isquemia tisular, fundamentalmente cerebral, a medida que se disminuye las cifras tensionales.

Los pacientes con encefalopatía hipertensiva constituyen una situación especial; si no se reduce la PA, el edema cerebral empeora y la falta de autorregulación en el tejido cerebral puede aumentar aún más el volumen de tejido isquémico, lo que puede causar una herniación aguda o una mayor compresión del tejido cerebro sano. En este caso, se deben administrar diuréticos osmóticos como manitol, habitualmente más furosemida por vía intravenosa. Por otro



lado, cuando reducimos la PA sistémica de manera brusca en más de un 25% puede aparecer una disminución del flujo cerebral por el desplazamiento a la derecha de la curva de autorregulación cerebral.

La tabla 4 enumera los principales fármacos parenterales existentes. La elección de uno u otro agente depende habitualmente de la rapidez en el inicio de acción, de las indicaciones clínicas y del perfil de seguridad.

- **Nitroprusiato:** es un potente vasodilatador arteriovenoso, siendo considerado el fármaco de elección clásico en todas las emergencias hipertensivas (salvo en el embarazo) por su inicio de acción inmediato y su vida media muy corta (minutos). Debido a su potencia es necesaria una monitorización estricta de la PA, requiriendo asimismo un sistema opaco para su infusión dado que se trata de un agente fotosensible. Asimismo reduce el flujo sanguíneo cerebral y aumenta la presión intracraneal, lo que desaconseja su uso en pacientes con enfermedad cerebrovascular o encefalopatía hipertensiva. Por ambos motivos, su utilización se ha reducido en nuestros días a situaciones concretas en las que no están disponibles otros agentes. Está contraindicada su infusión tras 24-48 horas porque favorece el acúmulo de tiocianatos y cianuros (se debe asociar cianocobalamina o vitamina B12 vía parenteral).
- **Labetalol:** bolos múltiples iv o perfusión continua. Fármaco de acción rápida y vida media corta, considerado como una opción segura y efectiva en casi todas las



emergencias hipertensivas, salvo en caso de insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular (BAV) o broncoespasmo por su acción beta.

- **Urapidilo:** vasodilatador central y periférico, indicado en pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardíaca.
- **Nitroglicerina:** venodilatador potente, que reduce la precarga y el gasto cardíaco e incrementa el flujo coronario, disminuyendo la demanda miocárdica de oxígeno. Constituye el mejor agente en situaciones de síndrome coronario agudo o edema agudo de pulmón, estando desaconsejado en pacientes con hipoperfusión cerebral.
- **Esmolol:** betabloqueante cardioselectivo de acción ultracorta, con metabolismo independiente de la función renal o hepática. Está considerado en la actualidad como el betabloqueante ideal en pacientes críticos.
- **Nicardipino:** calcioantagonista dihidropirínico de segunda generación con elevada potencia vasodilatadora cerebral y coronaria.
- **Enalapril:** IECA indicado en patología aguda cerebrovascular o cardíaca; no debe utilizarse en gestantes y en situaciones de fracaso renal agudo o crónico.

El resto de los fármacos solo se utilizan en situaciones especiales (diuréticos en insuficiencia cardíaca; fentolamina en crisis catecolaminérgicas; hidralazina en eclampsia, etc), según se refleja en tabla 4.

Se debe introducir medicación oral de manera precoz, simultaneándola con la administración por vía intravenosa



para facilitar la retirada de hipotensores iv lo antes posible y evitar rebotes hipertensivos. En general suele ser precisa la combinación de dos o más fármacos, que se eligen en función de las características clínicas del paciente, dando preferencia a los vasodilatadores (calcioantagonistas, IECA, ARA-II).

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Papadopoulos D. Hypertension crisis. *Blood Pressure* 2010; 19: 328-336.
3. CLUE: a randomized comparative effectiveness trial of IV nicardipine versus labetalol use in the emergency department. Peacock *et al. Critical Care* 2011, 15:R157.
4. Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (EuroSTAT). Vuylsteke *et al. Critical Care* 2011, 15:R271
5. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs* 2008;68:283-297.



6. Wu MM, Chanmugam A. Hipertensión. En: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Medicina de Urgencias. 6ª edición. México. McGraw-Hill Interamericana 2004:456-468.
7. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: A Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008;22:596-607.
8. Kaplan NM. Clinical hypertension, 6º edición. Baltimore: Williams and Wilkins, 2009.
9. Decker WW, Godwin SA, Hess EP, *et al.* Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients with asymptomatic hypertension in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;47:237-249.



TABLA 1: ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

HTA esencial

- Elevación brusca de la PA sin claro desencadenante
- Falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo

HTA secundaria

- Hipertensión renovascular
- Endocrinológicas (feocromocitoma, síndrome de Cushing, tumores productores de renina o de aldosterona)
- Fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, ciclosporina, simpaticomiméticos, corticoides,...), drogas de abuso (cocaína, anfetaminas, fenciclidina, ...) o tóxicos (intoxicación por plomo)
- Efecto rebote por suspensión de fármacos antihipertensivos (betabloqueantes y antiadrenérgicos de acción central)
- Embarazo (preeclampsia y eclampsia)
- Enfermedad renal parenquimatosa (glomerulonefritis aguda, vasculitis, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica)
- Hiperactividad del sistema nervioso simpático (síndrome de Guillain-Barré, síndromes medulares agudos)
- Enfermedades del sistema nervioso central (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, tumores cerebrales)
- Coartación de aorta
- Enfermedades del colágeno, en particular lupus eritematoso sistémico.
- Porfiria intermitente aguda.
- Hipercalcemia

Pseudocrisis hipertensiva (por ejemplo, síndrome de hiperventilación o crisis de angustia)



TABLA 2: SITUACIONES DE EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Neurológica

- Encefalopatía hipertensiva
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia subaracnoidea
- Traumatismo craneal

Cardiaca

- Disección aórtica aguda
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Edema agudo de pulmón
- Síndrome coronario agudo
- Postcirugía de revascularización coronaria

Renal

- Fracaso renal agudo

Exceso de catecolaminas circulantes

- Crisis de feocromocitoma
- Interacción de IMAOs con alimentos o fármacos.
- Abuso de drogas estimulantes simpaticomiméticas (cocaína)
- HTA de rebote tras abandono brusco de fármacos antihipertensivos

Cirugía

- HTA severa en pacientes que requieran cirugía inmediata
- HTA en postoperatorio inmediato
- Sangrado postquirúrgico de suturas vasculares

Otras entidades

- Eclampsia
- Grandes quemados
- Epistaxis masiva
- HTA maligna/acelerada con retinopatía de Keith-Wagener grado IV



TABLA 3: FÁRMACOS POR VÍA ORAL ÚTILES EN EL MANEJO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS

Clase	Fármaco	Dosis	Inicio	Duración (h)
IECA	Captopril	25-75 mg	15 min	6-8
Antagonista del calcio	Amlodipino	5-10 mg	15-20 min	10-12
Bloqueante alfa y beta	Labetalol	100-200 mg	0,5-2 h	8-12
Diurético	Furosemida	20-40 mg	0,5-1 h	6-8
Betabloqueante	Atenolol	50-100 mg	30-60 min	8-10



TABLA 4: FÁRMACOS POR VÍA PARENTERAL ÚTILES EN EL MANEJO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS

Fármaco	Indicación	Contraindicación	Dosis	Inicio acción/ duración	Complicaciones	Efectos secundarios
Nitroprusiato	Todas	Embarazo	I: 0,5-10 mcg/kg/min (50 mg/500 ml 10-30 ml/h)	0 min/1-5 min	Taquiflaxia, toxicidad por cianuro y cianatos	Náuseas y vómitos
Labetalol	Todas	IC, bradicardia, BAV, intoxicación por cocaína	B: 20-80 mg I: 1-2 mg/min (100 mg/100 ml en 1-2min)	5-15 min/2-4 h	BAV	Náuseas y vómitos
Urapidilo	Todas	Estenosis aórtica	B: 25 mg en 5-10 min (250 mg/250 ml 10-30 ml/h)	2-3 min/4-6 h		Náuseas y vómitos, hipotensión severa

B: bolo; I: infusión; IC: insuficiencia cardíaca; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; BAV: bloqueo aurículoventricular; CPI: cardiopatía isquémica

TABLA 4: FÁRMACOS POR VÍA PARENTERAL ÚTILES EN EL MANEJO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS (Cont.)

Fármaco	Indicación	Contraindicación	Dosis	Inicio acción/ duración	Complicaciones	Efectos secundarios
Nitroglicerina	CPI, IC	El resto	I: 10 mg/min (50 mg/500 mL 5-10 mL/h)	1-2 min/5-10 min	Taquiflaxia	Rubefacción facial, cefalea
Esmolol	CPI	IC, bradicardia, BAV, intoxicación por cocaína	B: 0,5-1 mg/kg I: 50-300 microgramos/kg/min	60 segundos/ 10-20 min	BAV Broncoespasmo (igual que labetalol)	
Nicardipino	CPI, ACVA	BAV 2º-3º grado	I: 5-15 mg/h	5-15min/4-6 h	BAV	Palpitaciones, IC, cefalea
Enalapril	Todas	Embarazo, estenosis bilateral de arteria renal	B: 1 mg en 5 min I: 5mg/250ml/6h	Inmediato/6 h	Fracaso renal agudo reversible	Hiperpotasemia, angioedema

B: bolo; I: infusión; IC: insuficiencia cardíaca; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; BAV: bloqueo auriculoventricular; CPI: cardiopatía isquémica



TABLA 4: FÁRMACOS POR VÍA PARENTERAL ÚTILES EN EL MANEJO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS (Cont.)

Fármaco	Indicación	Contraindicación	Dosis	Inicio acción/ duración	Complicaciones	Efectos secundarios
Furosemina	IC	Deplección de volumen	B: 20-80 mg	5-15 min/6-8 h	Fracaso renal agudo. Hipokaliemia	Vómitos
Fentolamina	Feocromocitoma	El resto	B: 5-15 mg/10 min I: 50-100 mg/500 ml	1-2 min/10-15 min	Hipertensión paradójica	Taquicardia, rubor facial, cefalea
Hidralazina	Eclampsia	ACVA, aneurisma CPI	B: 5-20 mg/20 min I: 40 mg/500 ml/4-6 h	10-12 min/4-6 h	Aumento del flujo cerebral y del gasto cardiaco. Retención de agua y sodio	Taquicardia, rubor facial, cefalea, vómitos

B: bolo; I: infusión; IC: insuficiencia cardiaca; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; BAV: bloqueo auriculoventricular; CPI: cardiopatía isquémica

FICHA TÉCNICA: 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Vivace 30 mg/10 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 30 mg de delapril hidrocloreuro y 10 mg de manidipino hidrocloreuro. Excipientes: 67,60 mg de lactosa monohidrato/comprimido; 0,08 mg de laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado)/comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimido ranurado redondo de color rosa salmón. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. La asociación a dosis fijas Vivace (30 mg/10 mg) está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con delapril o manidipino solos. **4.2 Posología y forma de administración: Recomendaciones posológicas para adultos:** La posología habitual es de un comprimido de Vivace una vez al día. Se recomienda realizar el ajuste de la dosis con los componentes individuales (delapril 30 mg y manidipino 10 mg). Si es clínicamente aceptable, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia con delapril o manidipino a la asociación a dosis fijas. Es preciso tomar precauciones especiales al utilizar Vivace en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática; el ajuste de la dosis debe realizarse utilizando los componentes individuales, delapril y manidipino, conforme al planteamiento siguiente: **Ancianos:** teniendo en cuenta el posible deterioro de la función renal y el entorpecimiento de los procesos metabólicos en los pacientes ancianos, el ajuste de la dosis debe abordarse con precaución. Después del ajuste de la dosis correspondiente con los componentes, puede considerarse el cambio directo a medio comprimido de la asociación a dosis fijas. **Pacientes con insuficiencia renal:** dado que en caso de insuficiencia renal se observa una reducción de la excreción del componente delapril, se requieren ajustes de la dosis en pacientes con concentraciones de creatinina sérica > 3 mg/dl. **Pacientes con insuficiencia hepática:** debido a la amplia metabolización hepática del componente manidipino, debe tomarse en consideración una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, en función de la gravedad del trastorno concomitante. **Niños:** Vivace está contraindicado en niños y adolescentes (ver secciones 4.3 y 4.4). **Forma de administración:** Para uso oral. El comprimido debe tragarse entero, con una cantidad suficiente de agua, por la mañana después del desayuno. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos delapril y manidipino, a cualquier otro inhibidor de la ECA, a otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes del medicamento. Antecedentes de angioedema asociado con un tratamiento previo con inhibidores de la ECA. Angioedema hereditario y/o idiopático. Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). Diálisis. Trasplante de riñón. Insuficiencia hepática grave. Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de riñón único. Cardiomiopatía hipertrófica/estenosis de la válvula mitral y aórtica hemodinámicamente significativa. Shock cardiogénico. Insuficiencia cardiaca congestiva no tratada. Angina de pecho inestable o durante las primeras 4 semanas posteriores a un infarto de miocardio. Hiperalдостеронismo primario. Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6). Uso en niños y adolescentes (< 18 años). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Hipotensión sintomática:** Al principio del tratamiento con Vivace, los pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática deben controlarse de forma estricta durante las dos primeras semanas de tratamiento. El riesgo de una excesiva respuesta hipotensora es más probable en ciertos grupos de pacientes de riesgo, como los que padecen insuficiencia cardiaca congestiva grave con o sin disfunción renal concomitante, hipertensión renovascular, diálisis renal, retención intensa de agua y/o sal de cualquier etiología (por ejemplo, tratamiento intensivo con diuréticos de asa). La hiponatremia y la hipovolemia deben corregirse antes de iniciarse el tratamiento con Vivace. Consideraciones parecidas son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La presión arterial y los parámetros de laboratorio deben controlarse cuidadosamente, en especial en aquellos pacientes con: depleción de sodio o hipovolemia, descompensación cardiaca grave, insuficiencia renal, hipertensión grave, mayores de 65 años. En estos pacientes, es preferible que el tratamiento se inicie en un entorno hospitalario. En caso de hipotensión, se recomienda colocar al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar solución salina por perfusión intravenosa. **Embarazo:** El tratamiento con inhibidores de la ECA no debe ser iniciado durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA sea considerado esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil demostrado de seguridad para su uso durante el embarazo. Cuando el embarazo está confirmado, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe detenerse inmediatamente, y si se considera oportuno, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6). **Pediatría:** El producto no debe utilizarse en niños ni adolescentes debido a que no se dispone de experiencia suficiente en esta población de pacientes. **General:** Vivace contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Vivace contiene laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado), que puede causar reacciones alérgicas. **Pacientes con hipertensión renovascular:** Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes, con hipertensión renovascular y estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un riñón único preexistente, reciben tratamiento con Vivace. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Puede producirse una reducción de la función renal, incluidos cambios leves en la creatinina sérica, también en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse en un hospital bajo estricta supervisión médica, empezando con dosis bajas de los componentes individuales y aumentando cuidadosamente la dosis. Debe interrumpirse el tratamiento diurético y controlarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento. **Angioedema:** Se han notificado algunos casos de angioedema con el uso de inhibidores de la ECA, en especial tras las primeras administraciones. Puede producirse un angioedema durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, en raras ocasiones el angioedema puede producirse después de un uso prolongado. En tales casos, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato y, si es necesario, deberá seguirse un tratamiento hipotensor utilizando un fármaco perteneciente a otra clase terapéutica. El paciente debe mantenerse bajo estricto control médico hasta que desaparezca el edema. Si el edema se limita a la cara y los labios, esta afección se resuelve por lo general sin ningún tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles como tratamiento sintomático. El angioedema que afecta a la lengua, glotis o laringe puede ser letal y, por lo tanto, requiere la pronta instauración de tratamientos adecuados, tales como la inyección subcutánea de una solución de adrenalina 1:1000 (0,3–0,5 ml). Por consiguiente, los pacientes deben ser debidamente informados sobre la importancia de notificar de forma inmediata cualquier signo o síntoma que se parezca al angioedema (inflamación de la cara, los ojos, los labios o la lengua y dificultades respiratorias) y deben consultar a un médico antes de recibir cualquier nuevo fármaco. **Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros:** En pacientes que reciben inhibidores de la ECA raramente se producen reacciones anafilactoides que amenacen la vida. Estas reacciones

se evitan retirando temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada desensibilización. **Reacciones anafilactoides durante la aféresis de proteínas de baja densidad:** Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano, raramente experimentan reacciones anafilactoides amenazantes para la vida. Estas reacciones se evitan retirando temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis. **Diferencias étnicas:** Los inhibidores de la ECA causan angioedema con mayor frecuencia en pacientes de raza negra en comparación con el resto de los pacientes. Por otro lado, y debido posiblemente a una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra, Vivace podría ser menos eficaz en disminuir la presión arterial en este grupo si lo comparamos con otras razas, tal y como ocurre con otros inhibidores de la ECA. **Proteinuria:** Puede aparecer proteinuria, en particular en pacientes con disfunción renal. **Disfunción renal:** En presencia de insuficiencia renal, es necesario ajustar la dosis y supervisar cuidadosamente la función renal, aunque por lo general no experimenta empeoramiento. Los pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la ECA y con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, hipertensión renovascular y deshidratación isotónica intensa, presentan un mayor riesgo de desarrollar signos de disfunción renal (aumento de la creatinina, BUN y potasio sérico; proteinuria; alteraciones del volumen de orina) y, rara vez, de insuficiencia renal aguda. Aunque no se haya notificado con Vivace, es posible que a veces se produzcan aumentos leves de BUN y creatinina, incluso en pacientes con función renal normal, en concreto si reciben tratamiento concomitante con diuréticos. En tal caso, se recomienda finalizar el posible tratamiento con diuréticos o bien reducir o interrumpir el tratamiento con Vivace (ver también secciones 4.2 y 4.3). **Pacientes en diálisis:** En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se han observado reacciones del tipo anafiláctico durante la hemodiálisis con membranas de poliacrilonitrilo de flujo alto (AN69). Por lo tanto, no se recomienda el uso de este tipo de membranas en pacientes tratados con Vivace. **Insuficiencia hepática/hepatopatía primaria:** En muy raras ocasiones los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y progresa a necrosis fulminante y (ocasionalmente) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben Vivace y desarrollan ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento y recibir atención médica adecuada. **Pacientes diabéticos:** En pacientes tratados con antihipertensivos orales o insulina, se deben controlar estrechamente los niveles de glucemia, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento con un inhibidor de la ECA. **Estenosis de la válvula mitral y aórtica, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, hay que tomar precauciones especiales en pacientes afectados o de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. **Hiperpotasemia:** Puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Generalmente no se recomienda la co-administración de suplementos de estenosis aórtica o mitral, potasio o de diuréticos ahorradores de potasio, ya que pueden producir aumentos significativos de potasio plasmático. Si se considera necesaria la utilización concomitante de los agentes mencionados anteriormente, se deben utilizar con precaución y monitorizar el potasio sérico con frecuencia. **Tos:** Durante el tratamiento con inhibidores de la ECA puede experimentarse tos seca y no productiva, que desaparecerá al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA deberá considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos. **Anestesia quirúrgica:** Vivace podría incrementar los efectos hipotensores de los anestésicos. La hipotensión que se observa en estos casos puede corregirse mediante la expansión de la volemia y la rehidratación por vía parenteral del paciente. **Neutropenia/agranulocitosis:** Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores de complicación, la neutropenia ocurre en raras ocasiones. Vivace debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), con tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, en especial en el caso de una disfunción renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en algunos casos no respondieron a un tratamiento intensivo con antibióticos. Si se utiliza Vivace en tales pacientes, se aconseja la monitorización regular de la cifra de leucocitos, y deben darse instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier signo de infección. Los efectos son reversibles tras interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. **Disfunción hepática:** Vivace debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el efecto hipotensor de manidipino puede verse incrementado (ver también "Posología y forma de administración") (ver secciones 4.2 y 4.3). **Pacientes con cardiopatía:** Vivace debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, en pacientes afectados de estenosis aórtica u obstrucción del canal de salida del ventrículo izquierdo, en pacientes con insuficiencia ventricular derecha aislada y en pacientes con síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con marcapasos). Puesto que no se dispone de resultados de estudios realizados con pacientes coronarios estables, se requiere precaución con tales pacientes debido al posible aumento del riesgo coronario (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Diuréticos y agentes hipotensores: el efecto hipotensor de Vivace podría aumentar al ser administrado conjuntamente con diuréticos, β -bloqueantes y, en general, con otros fármacos hipotensores. El efecto hipotensor suele ser aditivo y puede producirse una hipotensión sintomática excesiva. Los pacientes que toman diuréticos pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. La aparición de efectos hipotensores puede reducirse interrumpiendo el tratamiento con diuréticos, aumentando el volumen o la ingesta de sal antes de la ingestión y mediante el inicio de un tratamiento con dosis más bajas del inhibidor de la ECA. Nuevos incrementos de la dosis deben efectuarse con precaución. El uso simultáneo de trinitrato de glicerol y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial. **Alcohol:** al igual que con todos los agentes hipotensores vasodilatadores, deben tomarse precauciones cuando se ingiere alcohol simultáneamente con Vivace, puesto que puede potenciar su efecto hipotensor. **Cloruro sódico:** el efecto hipotensor de Vivace podría verse disminuido por la toma concomitante de cloruro sódico. **Potasio y diuréticos ahorradores de potasio:** el delapril puede reducir la pérdida de potasio causada por los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno y otros) o la administración de sales de potasio pueden incrementar el riesgo de hiperpotasemia. Por lo tanto, estos fármacos, si se requieren, deben utilizarse con precaución, y se debe monitorizar con frecuencia la concentración de potasio en sangre. **Heparina:** aumento del riesgo de hiperpotasemia. **Litio:** en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y litio, se han observado incrementos de los niveles de litio en sangre y de los síntomas de toxicidad por litio. Por ello, la administración simultánea de estos fármacos debe efectuarse con precaución y la concentración de litio en sangre debe comprobarse con frecuencia. La administración concomitante de un diurético puede incrementar la toxicidad por litio. **Fármacos antiinflamatorios no este-**

roideos (AINE): la administración concomitante de inhibidores de la ECA con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos del Cox2, más de 325 mg/día de ácido acetilsalicílico y AINE's no-selectivos) puede reducir el efecto hipotensor. La administración concomitante de un inhibidor de la ECA con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal incluyendo un posible fallo renal agudo e incrementar el potasio sérico especialmente en pacientes con insuficiencia pre-existente de la función renal. Estos medicamentos deben ser co-administrados con precaución particularmente en pacientes ancianos. Se debe suministrar adecuadamente suplementación del volumen a los pacientes y considerar al inicio de la terapia concomitante la monitorización de la función renal. **Anti-depresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos:** el uso concomitante con inhibidores de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial. **Simpaticomiméticos:** los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA. **Alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos y otros medicamentos que modifican la fórmula sanguínea:** el tratamiento simultáneo con estos fármacos y los inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de reacciones hematológicas, especialmente leucocitosis y leucopenia. **Fármacos hipoglucemiantes:** la administración concomitante de inhibidores de la ECA y fármacos anti-diabéticos (hipoglucemiantes orales o insulina) puede potencialmente producir un aumento del efecto hipoglucémico de estos últimos, con un mayor riesgo de hipoglucemia, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con disfunción renal. **Antiácidos:** la administración simultánea de antiácidos puede reducir levemente la absorción intestinal del componente delapril. **Inhibidores de CYP3A4, inductores y sustratos:** los estudios in vitro muestran que el potencial inhibidor del manidipino sobre el citocromo P450 puede ser clínicamente poco significativo. De manera similar a otros antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas, es probable que el metabolismo del manidipino sea catalizado por el citocromo P4503A4. Puesto que no se dispone de estudios de interacción in vivo sobre el efecto de los fármacos que inhiben o producen el CYP3A4 en la farmacocinética del manidipino. Vivace no debería administrarse con inhibidores de CYP3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina, así como con inductores de CYP3A4, como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y rifampicina. Asimismo, debería tenerse precaución cuando se prescribe Vivace junto con otros sustratos de CYP3A4, como terfenadina, astemizol y fármacos antiaritmicos de clase III como amiodarona y quinidina. **Digoxina:** la administración concomitante de antagonistas del calcio y digoxina puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina. **Zumo de pomelo:** el zumo de pomelo parece inhibir el metabolismo de las dihidropiridinas, con el consiguiente aumento de su biodisponibilidad sistémica y de su efecto hipotensor. Por ello, Vivace no debería administrarse simultáneamente con zumo de pomelo. **4.6 Embarazo y lactancia:** El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4). **Embarazo:** La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, un ligero incremento en el riesgo no puede excluirse. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA sea considerado esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento hipotensor alternativo que tenga un perfil demostrado de seguridad para su uso durante el embarazo. Cuando el embarazo está confirmado, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe detenerse inmediatamente, y, si se considera oportuno, iniciarse un tratamiento alternativo. La exposición a la terapia con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre se sabe que induce fetotoxicidad en humanos (reduce la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a los inhibidores de la ECA sucediera durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles con ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser observados de cerca por hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4). No existen datos adecuados sobre el uso de Vivace en mujeres embarazadas. Los estudios en animales que recibieron la asociación de delapril y manidipino (relación 3:1) han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). **Lactancia:** Como no hay información disponible en relación al uso de Vivace durante la lactancia, Vivace no está recomendado y es preferible el uso de tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido, especialmente mientras se críe a un recién nacido o a un niño nacido pretérmino. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre el efecto del medicamento sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Dado que puede producirse mareo como consecuencia de la disminución de la presión arterial, debe advertirse a los pacientes que presten atención al conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** Las reacciones adversas de Vivace concuerdan con las conocidas para sus componentes o su clase terapéutica correspondiente. Aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con Vivace experimentaron reacciones adversas durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 1%) son tos, edema y cefalea. En los estudios clínicos realizados con Vivace se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación: Muy frecuentes $\geq 1/10$. Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$. Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$. Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$. Muy raras $\geq 1/10.000$, incluyendo casos aislados. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Frecuentes: disminución de la cifra de leucocitos. Poco frecuentes: anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, anemia, disminución de la hemoglobina y del hematocrito. Muy raras: anemia hemolítica. Trastornos del sistema inmunitario. Raras: hipersensibilidad. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Poco frecuentes: anorexia. Trastornos psiquiátricos. Frecuentes: apatía. Poco frecuentes: estado confusional, insomnio, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad. Raras: disminución de la libido. Trastornos del sistema nervioso. Frecuentes: cefalea, trastorno del equilibrio, vértigo, mareo. Poco frecuentes: parestesia, disgeusia. Raras: somnolencia. Trastornos oculares. Poco frecuentes: visión borrosa. Trastornos cardíacos. Frecuentes: palpitaciones. Poco frecuentes: taquicardia. Raras: infarto de miocardio, arritmia, angina de pecho, dolor torácico. En muy raras ocasiones los pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Pueden producirse casos aislados de infarto de miocardio. Trastornos vasculares. Frecuentes: hipotensión grave con efectos ortostáticos, sofocos. Poco frecuentes: síncope. Raras: accidente cerebrovascular. Muy raras: fenómeno de Raynaud. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Frecuentes: tos, bronquitis. Poco frecuentes: disnea, sinusitis, rinitis, faringitis. Muy raras: broncospasmo. Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Poco frecuentes: vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Raras: gastralgia. Muy raras: pancreatitis, ileo, glositis. Trastornos hepato biliares. Poco frecuentes: colestiasis, especialmente con colecistitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Poco frecuentes: sarpullido, prurito, ecema, hiperhidrosis. Raras: urticaria, eritema, angioedema del rostro,

extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, psoriasis. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética, dolor en las extremidades. Raras: calambres musculares. Trastornos renales y urinarios. Poco frecuentes: insuficiencia renal, proteinuria. Raras: insuficiencia renal aguda, uremia. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Poco frecuentes: impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: edema, fatiga. Poco frecuentes: astenia, malestar. Raras: irritabilidad. Exploraciones complementarias. Frecuentes: aumento de SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH, fosfatasa alcalina en sangre y potasio en sangre. Poco frecuentes: aumento de BUN. Raras: aumento de bilirrubina y CPK. Durante el tratamiento con delapril y otros inhibidores de la ECA se han observado y notificado las reacciones adversas siguientes: Infecciones e infestaciones: infección. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la hemoglobina y del hematocrito, depresión de la médula ósea, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia, anemia, linfadenopatía. Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, trastorno autoinmunitario. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, gota, hipoglicemia. Trastornos psiquiátricos: depresión, insomnio, desorientación. Trastornos del sistema nervioso: vértigo, mareo, cefalea, somnolencia, parestesia, trastornos de la atención, disgeusia. Trastornos oculares: visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus. Trastornos cardíacos: extrasístoles, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico, infarto de miocardio, arritmia, angina de pecho, bradicardia. Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, sofocos, fenómeno de Raynaud, frialdad periférica, síncope. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, dolor faringolaríngeo, estornudos, rinitis, broncospasmos, sinusitis. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, pancreatitis. Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis (ya sea tóxica o colestásica), ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido, hiperhidrosis, prurito, eritema, edema angioneurótico, urticaria, psoriasis, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, calambres musculares, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, dolor en las extremidades. Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, enuresis, polaquiuria, disuria, insuficiencia renal aguda, oliguria. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil, menorragia, ginecomastia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, astenia, irritabilidad. Exploraciones complementarias: aumento de SGOT, SGPT, BUN, ácido úrico en sangre y potasio en sangre, aumento de creatinina sérica, aumento de bilirrubina sérica. Algunas dihidropiridinas pueden raras veces producir dolor precordial. En muy raras ocasiones los pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Trastornos vasculares: sofocos, hipotensión, hipertensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea. Trastornos gastrointestinales: náusea, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales, gastralgia, dolor abdominal. Muy raramente se han notificado casos de gingivitis e hiperplasia gingival, con frecuencia regresivas tras la retirada del fármaco y que requieren una minuciosa atención dental. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido, eccema, eritema, prurito. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema, astenia, irritabilidad. Exploraciones complementarias: aumento reversible de SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT, fosfatasa alcalina, BUN y creatinina sérica. **4.9 Sobredosis:** Síntomas: Los posibles síntomas de una sobredosis incluyen hipotensión, shock, estupor, bradicardia, trastornos electrolíticos, deshidratación e insuficiencia renal. La creatinina y los electrolitos séricos deben monitorizarse con frecuencia. Tratamiento: Después de una sobredosis, el paciente debe someterse a una estricta monitorización, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. Si los comprimidos se han tomado recientemente, las medidas que se recomiendan son la inducción al vómito, la administración de carbón activo y la administración de un laxante y/o lavado gástrico. La deshidratación, los trastornos del equilibrio electrolítico y la hipotensión deben tratarse del modo apropiado, por ejemplo con recambio plasmático o, si el resultado es insuficiente, con catecolaminas. Debido al efecto farmacológico prolongado del manidipino, la función cardiovascular de los pacientes que han tomado una sobredosis debe monitorizarse durante por lo menos 24 horas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y antagonistas del calcio. Código ATC: C09B B12. Vivace es una asociación de delapril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), y manidipino, un antagonista del calcio dihidropiridínico con actividad hipotensora y propiedades nefro-protectoras. La asociación de estos principios activos mediante mecanismos de acción complementarios produce un efecto hipotensor sinérgico, que reduce la presión arterial en mayor medida que con los componentes por separado. Delapril ocasiona el efecto hipotensor al inhibir la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II; debido al efecto lipófilo de la asociación, la inhibición se produce principalmente en la pared vascular. Delapril reduce la resistencia periférica y aumenta la eliminación de sodio y agua al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El manidipino, cuya característica es un efecto hipotensor de larga duración, muestra selectividad vascular sobre la zona renal, con aumento del flujo sanguíneo renal, reducción en la resistencia vascular de las arteriolas aferentes y eferentes, y la consecuente disminución de la presión intraglomerular. Los efectos sobre la hemodinámica renal permiten que la fracción de filtración glomerular se mantenga a lo largo del tiempo. Esta característica se asocia con sus propiedades diuréticas, debido a la inhibición de la reabsorción de agua y sodio en el nivel tubular. La asociación de los dos principios activos (Vivace) produjo, en estudios farmacodinámicos, efectos hipotensores significativamente superiores y de mayor duración en comparación a los obtenidos por los componentes individuales. En pacientes hipertensos, después de una dosis única al día, la presión arterial se mantuvo reducida de manera clínicamente significativa a lo largo de 24 horas. En ensayos clínicos, Vivace ha mostrado una acción hipotensora superior a los componentes por separado. En pacientes no controlados de forma adecuada sometidos a monoterapia con inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio, la asociación de delapril y manidipino dio lugar a una reducción clínicamente significativa de la presión arterial sistólica y diastólica (-16/-10 mmHg). En un análisis factorial diseñado para la evaluación de la dosis/respuesta en la presión arterial después de seis semanas de administración de asociaciones de delapril y manidipino, las asociaciones de delapril 30 mg + manidipino 10 mg y de delapril 15 mg + manidipino 5 mg redujeron significativamente la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en comparación con el placebo, y cumplieron con los criterios de eficacia para uso en segunda línea (reducción media frente a valor basal con la asociación en dosis fijas más alta: -16,5 mmHg de presión arterial sistólica, -12,8 mmHg de presión arterial diastólica; y con la asociación en dosis fijas más baja: -16,0 mmHg de presión arterial sistólica, -10,4 mmHg de presión arterial diastólica). El efecto hipotensor de Vivace se mantiene en el tratamiento a largo plazo. El descenso de la presión arterial no produjo ningún aumento clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca, tanto en el tratamiento de corta como en el de larga duración. No se dispone de experiencia clínica con pacientes

de más de 75 años de edad. No se ha investigado el efecto de la asociación de delapril y manidipino en la morbilidad y mortalidad. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** Los estudios farmacocinéticos demostraron que delapril, tras una rápida absorción a través del tubo digestivo, se metaboliza en las formas activas de diácido de delapril (MI) y diácido de 5-hidroxi-delapril (MIII). El metabolito sérico principal es MI, seguido de MIII, mientras que los niveles séricos de MII, un metabolito inactivo cíclico, y delapril inalterado se reducen. El metabolito MI muestra, en comparación con las otras especies circulantes, los valores de concentración sanguínea más altos en un tiempo máximo de 1,3-1,6 horas. La tasa de absorción de delapril se ve ligeramente reducida por la presencia de comida en el tubo digestivo. Delapril y MI se unen a las proteínas séricas humanas en más del 95%. Aproximadamente un 60% del producto se elimina en la orina a las 24 horas, principalmente en forma de metabolitos MI y MIII, y en cantidades mínimas, en forma de delapril inalterado y MII. La excreción en heces es complementaria a la de orina. La administración repetida no produce fenómenos de acumulación de delapril y los metabolitos. Puesto que delapril se metaboliza parcialmente en formas activas en el hígado, esta conversión puede verse ralentizada en sujetos con insuficiencia hepática. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis hepática. Los estudios en poblaciones de pacientes especiales han mostrado que la excreción urinaria de delapril inalterado y su metabolito MI se reduce considerablemente en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina en sangre > 3 mg/dl). Un estudio farmacocinético en situación de equilibrio en personas ancianas no reveló acumulaciones de delapril. Después de la administración oral, el manidipino muestra una concentración plasmática máxima a las 2-3,5 horas, experimentando efecto de primer paso. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos y se metaboliza de forma extensa, sobre todo en el hígado. La eliminación se realiza principalmente a través de las heces (63%) y, en menor proporción, de la orina (31%). Después de administraciones repetidas, no se observa ningún fenómeno de acumulación. La absorción del manidipino aumenta en presencia de comida en el tubo digestivo. Puesto que el manidipino se metaboliza a nivel hepático, una reducción de la función metabólica del hígado puede modificar su farmacocinética. Los pacientes con insuficiencia hepática leve no presentaron valores farmacocinéticos significativamente alterados en comparación con los sujetos sanos, si bien se observó una tendencia a una exposición sistémica superior en pacientes con insuficiencia hepática más grave. La farmacocinética del manidipino en pacientes con insuficiencia renal no fue diferente en comparación con voluntarios sanos, incluso en el caso de insuficiencia renal grave. En pacientes ancianos, la administración de manidipino se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos y una semivida plasmática más prolongada. La administración simultánea de delapril y manidipino no produjo ninguna interferencia mutua sobre las características farmacocinéticas de los componentes individuales. No se observó acumulación de los dos principios activos tras la administración repetida de la asociación. Después de la administración repetida de la asociación en ancianos, la exposición a los componentes individuales fue superior en comparación con los pacientes jóvenes, en especial en el caso del manidipino y del metabolito MI de delapril. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** La asociación presentó una toxicidad aguda baja y, después de la administración repetida en ratas y perros, se obtuvieron márgenes de seguridad satisfactorios en relación con las dosis terapéuticas recomendadas. Las manifestaciones tóxicas observadas a dosis elevadas (principalmente disminución de peso corporal y aumento de la incidencia espontánea de cambios renales en ratas, e inducción de hipertrofia gingival reversible en perros) se asociaron a efectos farmacodinámicos exagerados y se correspondieron con la información ya conocida para los componentes individuales, excluyendo de esta forma las interacciones toxicológicas. Se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción con ratas y conejos que recibieron dosis orales de la asociación de delapril y manidipino (relación 3:1). En un estudio de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas, se observaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos, como una mayor incidencia de ectopia testicular, uréter tortuoso, osificación incompleta del esternón y reducción del número de fetos vivos. Estos efectos aparecieron tras la exposición a niveles de fármaco menores a los niveles clínicos recomendados en humanos y a dosis iguales al NOAEL (dosis máxima con la que no se observan efectos adversos) materno de 12 mg. No pudo establecerse un NOAEL para efectos embriotóxicos y fetotóxicos. En un estudio pre y postnatal en ratas, se observaron efectos en el feto al nivel de dosis tóxica maternal más alto, incluidos una mayor pérdida de crías y una menor ganancia de peso corporal. Las dificultades en el parto también se observaron en ratas a niveles de dosis más altos. En conejos, no se observaron efectos inducidos por la sustancia en el desarrollo embriofetal. No se observó ningún potencial de mutagenicidad con la asociación ni con los componentes individuales, y los datos disponibles para los componentes individuales no indican riesgos potenciales de oncogenicidad en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Riboflavina, Laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 3 años. Tras la apertura del envase: 2 meses (14 y 28 comprimidos), 3,5 meses (50 y 100 comprimidos). **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Mantener el medicamento en su envase original y perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Envase primario: frasco con cierre de seguridad para niños. Se incluye un comprimido de gel de sílice en el tapón de rosca como agente desecante. Envase final: caja de cartón fino impresa. Envases con 14, 28, 50 comprimidos de 30 mg de delapril y 10 mg de manidipino. Envases con 100 comprimidos (50x2 frascos) de 30 mg de delapril y 10 mg de manidipino. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** Ningún requisito especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10 - 08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 67.563. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Febrero de 2006. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2010. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud: Aportación Normal. Vivace 30 mg/10 mg, envase conteniendo 28 comprimidos PVP IVA: 21,07€. Bajo licencia de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. - Japón

1. McCormack P et al. Delapril/Manidipine. *Drugs* 2006; 66 (7): 961-969
2. Ficha técnica Vivace

Cuando el IECA
no es suficiente...



vivace

Delapril + Manidipino

Combina bien^{1,2}



PRVVGU11309 FEB 13