

Ictus isquémico y enfermedad tromboembólica venosa sintomática en España. Análisis de las hospitalizaciones, costes asociados y diferencia con los ensayos clínicos

Ischemic stroke and symptomatic venous thromboembolism in Spain. Analysis of inpatients, economic burden and differences respect to clinical trials

Julio Montes-Santiago^{1*}, Catalina Fernández-Méndez¹, Ricardo Guijarro-Merino², Carlos San Román-Terán³, Manuel Monreal⁴

¹Servicio de Medicina Interna (MI). Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro, Vigo. ²Servicio de MI. Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga. Grupo de Trabajo de Eficiencia de los Servicios de MI de la Sociedad Andaluza de MI (SADEMI). ³Servicio de MI. Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez-Málaga. Grupo de Trabajo de Eficiencia de los Servicios de MI de SADEMI. ⁴Servicio de MI. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Resumen

Objetivo. Analizar las características y costes económicos de pacientes hospitalizados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) con ictus isquémico que presentaron una Enfermedad Tromboembólica Venosa sintomática (ETVs). Se comparó también dicha población con la incluida en el estudio PREVAIL. **Sujetos y Método.** Comparamos las características de los pacientes del SNS con ictus isquémico/ETVs+ con la de aquellos ictus/ETVs-. Para ello se estudiaron los pacientes >18 años incluidos en el Grupo Relacionado de Diagnóstico (GDR)14 (Trastorno Cerebrovascular Específico excluyendo Accidente Isquémico Transitorio) con un diagnóstico secundario de ETVs [Categoría diagnóstica 415.x (Embolismo pulmonar) o 451.x o 453.x (Trombosis venosa profunda)]. Se determinaron el exceso de estancias en los ictus/ETVs+ y sus costes según los estándares del SNS (2003). **Resultados.** Se obtuvieron 171 pacientes con ictus/ETVs+ y 33953 con ictus/ETVs-. Los ictus/ETVs+ eran de mayor edad, en mayor proporción mujeres y con una prolongación de estancia media de 6,8 días [ictus/ETVs+: 17,5 (IC95%:5,2-19,8); ictus/ETVs-: 10,7 (IC95%: 10,6-10,8)]. No existieron diferencias en mortalidad. Hubo 1433 estancias en exceso en ictus/ETVs+ con unos costes mínimos asociados de 443799 € (0,4% adicional al coste global del GDR14). La población del SNS presentó mayor edad y mortalidad que la del estudio PREVAIL.

Conclusiones. Los pacientes con ictus/ETVs+ muestran mayor morbilidad traducida en alargamiento de las estancias y coste adicional anual cercano a 0,5 millones de euros. Presentan mayor edad y mortalidad que los ensayos clínicos que reclutan poblaciones similares. Es posible que medidas eficaces de trombopprofilaxis puedan minimizar tales complicaciones.

Palabras claves: Costes. Ictus isquémico. Profilaxis. Tromboembolismo venoso.

Abstract

Aim. To analyze the characteristics and economic burden of the patients with ischaemic stroke and symptomatic venous thromboembolism (sVTE+) at the National Health System (NHS). We also compared NHS patients with those included in PREVAIL study. **Subjects and methods.** Patients 18 years older with ischemic stroke/sVTE + and sVTE - were compared. These patients are included in the Diagnostic Related Group (GDR)14 (Specific Cerebrovascular Disorder excluding transient ischemic attack) with a secondary diagnosis of sVTE [Diagnostic Category 415.x (Pulmonary Embolism) or 451.x and 453.x (Deep Vein Thrombosis)]. It was determined the hospital stays in excess and costs in patients with stroke/sVTE+ (2003 NHS standards). **Results.** There were 171 patients with stroke/sVTE+ and 33953 with stroke/sVTE-. Patients with stroke/sVTE+ were older, women in higher proportion, with an increment of 6.8 days in mean stay [stroke/sVTE+: 17.5 (CI95%:15.2-19.8); stroke/sVTE-: 10.7 (CI95%: 10.6-10.8)]. Mortality was similar. There were 1433 stays in excess for stroke/sVTE+ with associated costs of 443799 € (0.4% additional costs to the GDR14 overall budget). The SNS population was older and with greater mortality than patients of PREVAIL study.

Conclusions. Patients with stroke/sVTE+ have greater morbidity with longer stays and additional costs (nearly to 0.5 million euros/year). They are older and have increased mortality in comparison with clinical trials. Effective measures of thromboprophylaxis could minimize such complications.

Key words: Costs. Ischemic stroke. Prophylaxis. Venous thromboembolism.

Introducción

Cada año son hospitalizados en España cerca de 2 millones de pacientes en riesgo para desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Unos 700.000 ingresan por procesos médicos y de ellos 50500 se debe a un accidente cerebrovascular agudo (ACVA)¹. Los últimos constituyen un grupo de especial riesgo para desarrollar ETV, de tal forma que la presencia de hemiplejía aumenta 3-5 veces la posibilidad de presentarla^{2,3}. Sin ninguna profilaxis, el 75% de los pacientes con hemiplejía desarrollarán ETV y un 20% embolismo pulmonar (EP), que será mortal en el 1-2%^{4,5}. Tras la mortalidad por el propio ictus y las infecciones, el EP constituye la 3ª causa de muerte, causando entre el 5-25% de la mortalidad precoz en este tipo de pacientes⁴.

Metanálisis recientes han demostrado la utilidad de profilaxis para la ETV en pacientes médicos hospitalizados⁶, así como la ventaja de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el caso concreto de los ictus isquémicos⁷. Por eso, tanto las Guías Clínicas sobre ETV, como las de asistencia al ACVA, establecen que dicha trombopprofilaxis es parte fundamental en la asistencia a los pacientes con ACVA agudo, otorgando para esta aserción un grado de evidencia 1A^{8,9}. No obstante, recientes estudios internacionales (DVT-Free¹⁰, IMPROVE¹¹, ENDORSE¹², RIETE¹³) han mostrado una clara discordancia entre lo recomendado y lo usualmente realizado. El estudio PREVAIL¹⁴ comparó heparina no fraccionada (HNF) con enoxaparina en pacientes con ictus isquémicos de diferente gravedad y mostró que la última era más efectiva en

FICHA TÉCNICA REDUCIDA  **CAPENON**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Capenon 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Capenon 20 mg/5 mg: Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino (como besilato). Capenon 40 mg/10 mg: Cada comprimido contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 10 mg de amlodipino (como besilato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. **Capenon 20 mg/5 mg:** Comprimido recubierto con película, blanco, redondo, con la inscripción C73 en una cara. **Capenon 40 mg/10 mg:** Comprimido recubierto con película, crema, redondo, con la inscripción C77 en una cara. **DATOS CLÍNICOS:** **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión esencial. Capenon está indicado en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo o amlodipino en monoterapia. **Posología y forma de administración:** **Adultos:** La dosificación recomendada de Capenon es de 1 comprimido al día. Capenon 20 mg/5 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 20 mg de olmesartán medoxomilo o 5 mg de amlodipino solo. Capenon 40 mg/10 mg se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Capenon 40 mg/10 mg. Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación a dosis fija. Para mayor comodidad, los pacientes que reciben olmesartán medoxomilo y amlodipino en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Capenon que contienen la misma dosis de cada componente. Método de administración: El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se deben tomar a la misma hora cada día. Capenon se puede tomar con o sin alimentos. **Ancianos (65 años o mayores):** En pacientes ancianos generalmente no se requiere un ajuste de la dosis. Si es necesario aumentar hasta la dosis máxima de 40 mg de olmesartán medoxomilo al día, se debe controlar minuciosamente la presión arterial. **Insuficiencia renal:** La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de Capenon en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Se aconseja el seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada. **Insuficiencia hepática:** Capenon debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, Capenon se debe administrar con precaución en estos pacientes. **Niños y adolescentes:** Capenon no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes (ver lista de excipientes). Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver advertencias y precauciones especiales de empleo y embarazo y lactancia). Lactancia (ver embarazo y lactancia). Insuficiencia hepática grave y obstrucción biliar. Debido al componente amlodipino, Capenon también está contraindicado en pacientes con: shock cardiogénico, infarto de miocardio agudo (en las 4 primeras semanas) y angina de pecho inestable. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio: Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de la sal, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar Capenon, o se recomienda una supervisión médica al comienzo del tratamiento. Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, tales como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. **Hipertensión renovascular:** El riesgo de hipertensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis unilateral en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando Capenon se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de Capenon en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). No se dispone de experiencia en la administración de Capenon a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (i.e. aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). **Insuficiencia hepática:** La exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administra Capenon en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis de olmesartán medoxomilo no debe exceder de 20 mg (ver posología y forma de administración). El uso de Capenon está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver contraindicaciones). **Hiperkalemia:** Al igual que ocurre con otros antagonistas de la angiotensina II y los inhibidores de la ECA, puede producirse hiperkalemia durante el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal (ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles séricos de potasio en los pacientes de riesgo. El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe realizarse con precaución y con la supervisión frecuente de los niveles de potasio. **Litio:** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de Capenon y litio (ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrofica obstructiva:** Debido al componente amlodipino de Capenon, al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica, o mitral o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva. **Alosteronismo primario:** Los pacientes con alosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Capenon en dichos pacientes. **Insuficiencia cardíaca:** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se deben prevenir cuidados en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II y IV de la NYHA, de etiología no isquémica, amlodipino se asoció con un aumento de los casos de edema pulmonar, a pesar de la diferencia no significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en comparación con placebo. **Diferencias étnicas:** Al igual que con otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de Capenon es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Embarazo:** No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Los pacientes que estén planificando el embarazo, deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica (ver contraindicaciones y embarazo y lactancia). **Otros:** Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Interacciones potenciales relacionadas con la combinación Capenon: **Uso concomitante a tener en cuenta:** Otros medicamentos antihipertensivos: El efecto reductor de la presión arterial de Capenon puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfa bloqueantes, diuréticos). **Interacciones potenciales relacionadas con el componente olmesartán medoxomilo de Capenon:** **Uso concomitante no recomendado:** Medicamentos que afectan los niveles de potasio: El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) puede aumentar el potasio sérico (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio debe prescribirse en combinación con Capenon, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y, raramente, con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Capenon y litio (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Si fuera necesario el uso concomitante de Capenon y litio, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución:** Medicamentos antifibrinolíticos no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, el ácido acetilsalicílico (> 3g/día), y los AINES no selectivos: Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINES, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Por otra parte, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y los AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y puede dar lugar a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al inicio de este tipo de terapia concomitante, así como una hidratación adecuada del paciente. **Información adicional:** Se observó una reducción moderada de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. Olmesartán no produjo in vitro efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A12, 2A6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo un efecto mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas. **Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino de Capenon:** **Uso concomitante con precaución:** Inhibidores CYP3A4: Un estudio realizado en pacientes ancianos mostró que dilatación inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente via CYP3A4, dado que las concentraciones plasmáticas de amlodipino aumentaron aproximadamente el 50% y también aumentó su efecto. No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketozazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que dilatación. **Inductores CYP3A4 (anticonvulsivos [por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidona], rifamicina, Hypericum perforatum):** La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Se aconseja un seguimiento clínico, con posible ajuste de dosis de amlodipino durante el tratamiento con inductores CYP3A4 y tras su retirada. **Sildenafil:** Cuando sildenafil y amlodipino se utilizaron en combinación, cada uno ejerció de forma independiente su propio efecto reductor sobre la presión arterial. **Información adicional:** La administración concomitante de 240 ml de zumo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino, en 20 voluntarios sanos, no mostró un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de amlodipino. La administración conjunta de omeprazol con amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino. La administración conjunta de amlodipino con atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética ni la farmacodinamia de estos medicamentos. **Embarazo y lactancia:** **Embarazo (ver contraindicaciones):** No existen datos sobre el uso de Capenon en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con Capenon. **Olmesartán medoxomilo (principio activo de Capenon):** No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes, no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Los pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloques de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce en el ser humano toxicidad fetal (desarrollo de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia). Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos expuestos a antagonistas de la angiotensina II in utero deben ser cuidadosamente vigilados por si se presenta hipotensión, oliguria o hiperkalemia. **Amlodipino (principio activo de Capenon):** Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto y prolongación del trabajo del mismo. Como consecuencia de ello, no se recomienda el uso de Capenon durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). **Lactancia (ver contraindicaciones):** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana. Se desconoce si amlodipino se excreta en la leche materna. Bloqueantes de los canales de calcio similares, del tipo dihidropiridinas, se excretan en la leche materna. Se desconocen los riesgos para los recién nacidos de la exposición a Capenon en la leche materna. Por lo tanto, como precaución, el uso de Capenon está contraindicado durante la lactancia. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia materna o el medicamento, teniendo en cuenta la necesidad de Capenon para la madre. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar a veces mareos o fatiga. **Reacciones adversas:** Capenon: La seguridad de Capenon se ha investigado en ensayos clínicos controlados en 2.892 pacientes, que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con amlodipino. Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: Muy frecuentes (≥1/100), Frecuentes (≥1/100 a <1/100), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Muy raras (<1/10.000) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Información adicional sobre los componentes individuales:** Las reacciones adversas notificadas previamente con cada uno de los componentes por separado, pueden ser reacciones adversas potenciales con Capenon, incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con este medicamento. Olmesartán medoxomilo (principio activo de Capenon): Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo en monoterapia en hipertensión fueron las siguientes: angina de pecho, bronquitis, faringitis, rinitis, dolor abdominal, gastroenteritis, artritis, dolor óseo, hematuria, infección del tracto urinario, dolor torácico, síntomas gripales, dolor. Los acontecimientos adversos sobre pruebas de laboratorio, notificados en ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo en monoterapia (con independencia de la causalidad) fueron: aumento de creatinofosfatasa, hipertrigliceridemia, elevación de enzimas hepáticas. En la experiencia post-comercialización con olmesartán medoxomilo, las reacciones adversas adicionales notificadas, todas con muy rara frecuencia, fueron las siguientes: trombocitopenia, prurito, exantema, edema angioneurotótico, edema facial, dermatitis alérgica, mialgia, insuficiencia renal, aumento de urea en sangre, malestar. Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en la asociación temporal con la toma de bloques de los receptores de la angiotensina II. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal. **Información adicional en poblaciones especiales:** En pacientes ancianos, la frecuencia de casos de hipertensión se incrementa ligeramente de rara a poco frecuente. Amlodipino (principio activo de Capenon): Las reacciones adversas notificadas con amlodipino en monoterapia fueron las siguientes: Reacciones adversas frecuentes son enrojecimiento facial y dolor abdominal. Reacciones adversas menos frecuentes incluyen: leucocitopenia, trombocitopenia, ginecomastia, hiperuricemia, trastornos del sueño, irritabilidad, depresión, confusión, cambios de humor incluyendo ansiedad, malestar, reacciones adversas notificadas de la subrotación, cambios en el gusto, neuropatía periférica, trastornos visuales, tinnitus, dolor torácico, empeoramiento de la angina de pecho, vasculitis, rinitis, hiperplasia gingival, gastritis, elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis, pancreatitis, incremento de la frecuencia de micción, impotencia, artralgia, prurito, alopecia, descoloración de la piel, purpura, casos aislados de reacciones adversas (prurito, erupción, angioedema, eritema exudativo multiforme, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens Johnson, edema de Quincke), mialgia, artralgia, aumento o disminución de peso, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, se han notificado casos aislados de infarto de miocardio y arritmias (incluyendo extrasístolas, taquicardia ventricular, bradicardia y arritmias auriculares), y angina de pecho, sin que haya podido establecerse una clara asociación con amlodipino. **Sobredosis:** Síntomas: No hay experiencia de sobredosis con Capenon. Las manifestaciones más probables de la sobredosis de olmesartán medoxomilo son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vaga). La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte. Tratamiento: Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con Capenon, requiere el apoyo cardiovascular activo, incluyendo la monitorización del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasodilatador puede ser útil para restablecer la presión arterial y la función arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser útil para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán. **DATOS FARMACOLÓGICOS:** Lista de excipientes: Núcleo del comprimido: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina sulfada (celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal), croscarmellose sódica, estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: poliglicol (vinílico), macrogol 3350, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro (III) amarillo (E 172) (sólo en Capenon 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película), óxido de hierro (III) rojo (E 172) (sólo en Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película). **Incompatibilidades:** No aplicable. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No se precisan condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Blisters de OPA/aluminio/PVC - aluminio. Envases de 14, 28, 30, 50, 90, 10x28 y 10x30 comprimidos recubiertos. Envases con blisters precomprometidos de 10, 50 y 500 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** PFIZER, S.A. Avda. de Europa 208 - Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid). **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Capenon 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.067. Capenon 40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.070. Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: 70.071. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 16/09/2008. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2008. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Capenon 20mg/5mg x 28 comprimidos: 27,91 €. Capenon 40mg/5mg x 28 comprimidos: 36,28 €. Capenon 40mg/10mg x 28 comprimidos: 40,64 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación nacional. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900.354.321.

Organo / Sistema	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperkalemia	
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Mareo postural, letargia, parestesia, hipoestesia	Síncope
Trastornos del oído y laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, dolor epigástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmo muscular, dolor en las extremidades, dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico, edema, edema con fovea, fatiga	Astenia	Edema facial
Exploraciones complementarias		Disminución de potasio en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa	

antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes, no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Los pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloques de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce en el ser humano toxicidad fetal (desarrollo de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia). Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos expuestos a antagonistas de la angiotensina II in utero deben ser cuidadosamente vigilados por si se presenta hipotensión, oliguria o hiperkalemia. **Amlodipino (principio activo de Capenon):** Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto y prolongación del trabajo del mismo. Como consecuencia de ello, no se recomienda el uso de Capenon durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). **Lactancia (ver contraindicaciones):** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana. Se desconoce si amlodipino se excreta en la leche materna. Bloqueantes de los canales de calcio similares, del tipo dihidropiridinas, se excretan en la leche materna. Se desconocen los riesgos para los recién nacidos de la exposición a Capenon en la leche materna. Por lo tanto, como precaución, el uso de Capenon está contraindicado durante la lactancia. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia materna o el medicamento, teniendo en cuenta la necesidad de Capenon para la madre. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar a veces mareos o fatiga. **Reacciones adversas:** Capenon: La seguridad de Capenon se ha investigado en ensayos clínicos controlados en 2.892 pacientes, que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con amlodipino. Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: Muy frecuentes (≥1/100), Frecuentes (≥1/100 a <1/100), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Muy raras (<1/10.000) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Información adicional sobre los componentes individuales:** Las reacciones adversas notificadas previamente con cada uno de los componentes por separado, pueden ser reacciones adversas potenciales con Capenon, incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con este medicamento. Olmesartán medoxomilo (principio activo de Capenon): Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo en monoterapia en hipertensión fueron las siguientes: angina de pecho, bronquitis, faringitis, rinitis, dolor abdominal, gastroenteritis, artritis, dolor óseo, hematuria, infección del tracto urinario, dolor torácico, síntomas gripales, dolor. Los acontecimientos adversos sobre pruebas de laboratorio, notificados en ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo en monoterapia (con independencia de la causalidad) fueron: aumento de creatinofosfatasa, hipertrigliceridemia, elevación de enzimas hepáticas. En la experiencia post-comercialización con olmesartán medoxomilo, las reacciones adversas adicionales notificadas, todas con muy rara frecuencia, fueron las siguientes: trombocitopenia, prurito, exantema, edema angioneurotótico, edema facial, dermatitis alérgica, mialgia, insuficiencia renal, aumento de urea en sangre, malestar. Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en la asociación temporal con la toma de bloques de los receptores de la angiotensina II. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal. **Información adicional en poblaciones especiales:** En pacientes ancianos, la frecuencia de casos de hipertensión se incrementa ligeramente de rara a poco frecuente. Amlodipino (principio activo de Capenon): Las reacciones adversas notificadas con amlodipino en monoterapia fueron las siguientes: Reacciones adversas frecuentes son enrojecimiento facial y dolor abdominal. Reacciones adversas menos frecuentes incluyen: leucocitopenia, trombocitopenia, ginecomastia, hiperuricemia, trastornos del sueño, irritabilidad, depresión, confusión, cambios de humor incluyendo ansiedad, malestar, reacciones adversas notificadas de la subrotación, cambios en el gusto, neuropatía periférica, trastornos visuales, tinnitus, dolor torácico, empeoramiento de la angina de pecho, vasculitis, rinitis, hiperplasia gingival, gastritis, elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis, pancreatitis, incremento de la frecuencia de micción, impotencia, artralgia, prurito, alopecia, descoloración de la piel, purpura, casos aislados de reacciones adversas (prurito, erupción, angioedema, eritema exudativo multiforme, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens Johnson, edema de Quincke), mialgia, artralgia, aumento o disminución de peso, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, se han notificado casos aislados de infarto de miocardio y arritmias (incluyendo extrasístolas, taquicardia ventricular, bradicardia y arritmias auriculares), y angina de pecho, sin que haya podido establecerse una clara asociación con amlodipino. **Sobredosis:** Síntomas: No hay experiencia de sobredosis con Capenon. Las manifestaciones más probables de la sobredosis de olmesartán medoxomilo son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vaga). La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte. Tratamiento: Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con Capenon, requiere el apoyo cardiovascular activo, incluyendo la monitorización del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasodilatador puede ser útil para restablecer la presión arterial y la función arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser útil para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán. **DATOS FARMACOLÓGICOS:** Lista de excipientes: Núcleo del comprimido: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina sulfada (celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal), croscarmellose sódica, estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: poliglicol (vinílico), macrogol 3350, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro (III) amarillo (E 172) (sólo en Capenon 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película), óxido de hierro (III) rojo (E 172) (sólo en Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película). **Incompatibilidades:** No aplicable. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No se precisan condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Blisters de OPA/aluminio/PVC - aluminio. Envases de 14, 28, 30, 50, 90, 10x28 y 10x30 comprimidos recubiertos. Envases con blisters precomprometidos de 10, 50 y 500 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** PFIZER, S.A. Avda. de Europa 208 - Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid). **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Capenon 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.067. Capenon 40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.070. Capenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: 70.071. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 16/09/2008. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2008. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Capenon 20mg/5mg x 28 comprimidos: 27,91 €. Capenon 40mg/5mg x 28 comprimidos: 36,28 €. Capenon 40mg/10mg x 28 comprimidos: 40,64 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación nacional. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900.354.321.

Bibliografía

1. Mourad JJ et al. Effective systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil/amlodipine combination therapy. Post Hoc analysis of data from a randomized, double-blind, parallel-group. Multicentre study. Clin Drug Invest 2009;29:419-425.

Tabla 1. Comparación entre pacientes con ictus sin enfermedad tromboembólica venosa sintomática (ETVs-) y con ETVs+ en el Sistema Nacional de Salud (2003).

	ETVs-	% (IC95%)	ETVs+	% (IC95%)
Nº (GDR 14>18 años)	33953		171	
Sexo (V)	17888	52,7 (52,2-53,2)	71	41,5 (33,8-49,2)*
Edad (DS)	73,0(12,0)		75,7(11,7)*	
>75	17457	51,4 (50,9-51,9)	105	61,4 (53,8-69,0)*
HTA	18411	54,2 (53,8-54,8)	90	52,6 (44,9-60,4)
Hiperlipemia	3697	10,9 (10,6-11,2)	16	9,4 (4,7-24,0)
Diabetes	10608	31,2 (30,7-31,7)	51	29,8 (22,7-36,8)
FA	7273	21,4 (21,0-21,9)	55	32,2 (24,9-39,5)*
Estancia media (SD)	10,7(11,7)		17,5(15,1)*	
Exitus	2990	8,8 (8,5-9,1)	13	7,6 (3,3-11,9)

*p<0,05

la tromboprofilaxis en estos pacientes (reducción del riesgo de ETV en un 43% con enoxaparina), con un similar perfil de seguridad en cuanto a hemorragias. Sin embargo, dado que se trata de un ensayo clínico surgen ciertas dudas sobre si la población incluida es equiparable al de la práctica clínica real. Tampoco se conocen estudios sobre el impacto sobre la morbilidad, mortalidad y gastos que tiene en la práctica habitual el desarrollo de una ETV en pacientes con ictus.

En consecuencia en este trabajo hemos comparado la población incluida en el estudio PREVAIL con la hospitalizada en el Sistema Nacional de Salud español (SNS), en el mismo lapso de tiempo en que se completó dicho estudio. Así mismo, hemos analizado las características de los pacientes con ACVA en los que se presentó una ETV sintomática (ETVs) y se han intentado cuantificar las consecuencias económicas relacionadas con dicha complicación, así como las derivadas de la aplicación de los resultados del estudio PREVAIL a estos pacientes.

Sujetos y métodos

Se obtuvo del Ministerio de Sanidad la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD) correspondiente al año 2003. De dicho CMBD se analizaron los pacientes mayores de 18 años del GDR14 [Trastorno Cerebrovascular Específico excluyendo Accidente Isquémico Transitorio y Hemorragia Intracerebral, de los Grupos de Diagnóstico Relacionados (GDR) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC)]. En el CMBD cada GDR lleva aparejado un diagnóstico principal y 14 secundarios y procedimientos. En este estudio se analizó

para el GDR14 los pacientes que presentaban un diagnóstico secundario de ETVs desde el 2º al 8º lugar [Código CIE 9MC: 415.x (Embolismo pulmonar) o 451.x o 453.x (Trombosis venosa profunda)]. En este examen se comprobó que los pacientes con ictus/ETVs presentaban una prolongación de la estancia media de 6,8 días. Pudo determinarse, pues, el exceso de estancias globales causadas en los pacientes con ictus/ETVs y cuantificarse los costes añadidos de esta prolongación hospitalaria según estándares del Ministerio de Sanidad (Coste global del GDR14 (2003): 3313,3 €; estancia media: 10,7 días; 309,7 €/día)¹⁵. Así mismo, se comparó la población >18 años del SNS (2003) con la población del estudio PREVAIL¹⁴, reclutada en periodo análogo (2003-2004)(Tabla 2). Se realizó también una aplicación económica de ese estudio a la población del SNS (Tabla 3). Para dicha extrapolación los GDR empleados y sus costes (en €) fueron: GDR 14 (3313,3); GDR 78, embolismo pulmonar (3710,1); GDR 174, hemorragia gastrointestinal con complicaciones (2710,8); GDR 810, hemorragia intracerebral (3719,7).

Las comparaciones entre pacientes con ictus/ETVs+ e ictus/ETVs- del SNS, así como de las poblaciones del SNS y del estudio PREVAIL se realizó mediante las pruebas χ^2 y t de Student, aceptándose como significativo un valor de p<0,05.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes con ictus/ETVs+ e ictus ETVs- del SNS. Se obtuvieron 171 pacientes >18 años con ictus/ETVs+ y 33953 con ictus/ETVs- (Tabla 1). Los pacientes con ictus/ETVs+ eran de mayor edad, en mayor proporción mujeres y presentaron una prolongación

Tabla 2. Comparación entre las poblaciones del estudio PREVAIL¹⁴ y del SNS.

	PREVAIL	% (IC95%)	SNS	% (IC95%)
N (GDR 14>18 años)	1762		34124	
Sexo (V)	994	56,4 (54,1-58,8)	17959	52,6 (52,1-53,2)*
Edad (DS)	66,0 (12,9)		73,1 (9,2)*	
>75 años	442	25,1 (23,0-27,1)	17562	51,5 (50,9-52,0)*
HTA	1258	71,4 (69,3-73,5)	19691	57,7 (57,2-58,2)*
Hiperlipemia	138	7,8 (6,5-9,1)	3713	10,9 (10,5-11,2)*
Diabetes	536	30,4 (28,2-32,6)	10659	31,2 (30,7-31,7)
Exitus	93	5,3 (4,2-6,4)	3003	8,8 (8,5-9,1)*

*p<0,05

en la estancia media de 6,8 días [ictus/ETVs: 17,5 (IC95%: 15,2-19,8); ictus/ETVs-: 10,7 (IC95%: 10,6-10,8). No hubo diferencias en mortalidad. Respecto a los costes se observa un exceso de estancias en los pacientes con ictus/ETVs+ [Estancias teóricas: Nº casos (34124) x EM (10,7)=365127; Estancias reales observadas=366560; Exceso de estancias: Estancias observadas-estancias teóricas=1433; Coste del exceso de estancias: 1433 x 309,7 (coste diario del GDR 14)=443800 € (0,4% del coste total del GDR 14)].

En la tabla 2 se presenta la comparación entre la población del estudio PREVAIL¹⁴ y del SNS. Los pacientes ingresados en este son de mayor edad, con ligero predominio de mujeres y con mayores antecedentes de hipercolesterolemia, siendo la HTA menos frecuentemente recogida. La mortalidad en el SNS fue mayor.

En la tabla 3 se detalla las consecuencias económicas de la extrapolación del estudio PREVAIL a la población del SNS. Aun teniendo en cuenta las complicaciones en forma de hemorragia clínicamente importante, esta extrapolación se traduciría en un hipotético ahorro estimado de unos 560000 € anuales, utilizando enoxaparina en vez de HFN.

Discusión

Antes de entrar en la valoración de los resultados del presente trabajo es preciso notar algunas consideraciones. En el SNS no es posible saber el porcentaje de pacientes con ictus con trombopprofilaxis considerada correcta, puesto que tal información no es recogida. Así mismo, este estudio está sujeto a las restricciones de la propia base CMBD (que han sido ya comentadas con anterioridad¹⁶: heterogeneidad de codificación, baja notificación de diagnósticos secundarios, falta de datos terapéuticos, etc.) y que limitan la validez de las conclusiones basadas sólo en los datos allí contenidos. Sin embargo, datos de otras fuentes pueden proporcionar información útil y complementaria sobre este aspecto. Recientemente, se ha podido demostrar que los pacientes incluidos en el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) muestran características demográficas superponibles a los del SNS¹⁷. El análisis actual del RIETE con 28010 pacientes totales incluidos (agosto-2009), de los cuales 7039 pacientes presentaban

inmovilización reciente por procesos médicos, muestra que 1737 (25%) de los mismos recibieron trombopprofilaxis. Entre ellos se incluyen los 857 pacientes con inmovilización por déficit motor permanente (287 con ictus agudo), de los cuales sólo 176 (20,5%) habían recibido trombopprofilaxis¹⁸. Otro análisis reciente del mismo RIETE constata que fueron los pacientes >75 años con hemiplejía actual y EP masivo los que presentaron el mayor riesgo de fallecimiento a 3 meses (25 veces superior) de entre todos los pacientes médicos incluidos en el mismo¹³. Y, como RIETE y otros estudios demuestran reiteradamente, en los pacientes con ictus^{19,20} y particularmente en ancianos²¹, la mortalidad por EP sobrepasa ampliamente las posibles complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento. Todo ello destaca la importancia de los esfuerzos por incrementar la trombopprofilaxis en estos pacientes que mayoritariamente no la reciben.

Nuestro estudio muestra, como es frecuente en otros campos terapéuticos, que las poblaciones reales sobre las cuales deben aplicarse los resultados de los ensayos clínicos son de mayor edad y presentan mayor mortalidad. Aunque esto parece claro, como se observa en la tabla 2, hay que reseñar que un subanálisis ofrecido por los investigadores del PREVAIL comparando pacientes >75 años (que comprendían el 25% del estudio) y <75 años mostró beneficios similares en prevención de ETV e incidencia de efectos secundarios (Incidencia de ETV: 16,7%; hemorragia clínicamente importante: 3,1% en >75 años vs. 21,3% y 1,7%, respectivamente, en <75 años, sin significación estadística en ambos parámetros)²². Por tanto, al menos con respecto a la edad, podrían seguir siendo aplicables las condiciones del estudio a la población general.

Aunque no se observó aumento de la mortalidad en ictus/ETVs+, sí se observó mayor morbilidad, traducida en la prolongación de la estancia media, con unos costes mínimos adicionales de 443800 €. Ello sugiere que una trombopprofilaxis adecuada puede suponer un ahorro considerable, si se tiene en cuenta que en España se producen cerca de 79.000 hospitalizaciones anuales por enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica, con 29.000 fallecimientos, la mayor parte en el primer mes²³.

Tabla 3. Aplicación de los datos del estudio PREVAIL¹⁴ a la población del SNS.

	PREVAIL (N=1762)			SNS (N=34124)	
	Enoxaparina	HNF	Diferencia		Ahorro estimado
Nº Eventos tromboembólicos					
ETV	68	121	53	1026	
EP	1	6	5	97	359344
ETV sintomática	2	7	5	97	360068
ETV asintomática	66	114	48	930	
Nº Efectos secundarios					
HIC	4	6	2	39	104998
Hemorragia clínica importante	11	6	-5	-97	-262494
Total					561915

SNS: Sistema Nacional de Salud; HNF: Heparina no fraccionada; ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; EP: embolismo pulmonar; HIC: hemorragia intracerebral.

Extrapolando los resultados del estudio PREVAIL al SNS se observa que podrían ahorrarse teóricamente unos 560.000 € anuales si se utilizaran HBPM (ya de uso mayoritario en nuestro país) en vez de HNF (más arraigadas en países anglosajones).

Es preciso, no obstante, comentar algunas limitaciones del actual estudio. Debe advertirse el limitado porcentaje de pacientes con un diagnóstico secundario de ETVs (171/34124; 0,50%). Tal infranotificación es inherente a todas las bases administrativas de datos y, aunque bajo, tal dato no está alejado del hallado en otros países cuando se emplean análisis similares. Además, se ha comprobado que no se ha modificado en un lapso de 25 años (tasas de ETV de 1,17% en ictus isquémico en EEUU en el periodo 1979-2003)²⁴. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con ETVs en el SNS presentaban fibrilación auricular, y por tanto, en cuantía imposible de determinar, podrían estar con descoagulantes orales. Aun así, como es costumbre generalizada, a cierto porcentaje se les pudieron retirar al ingreso hospitalario, por el temor a convertir un ictus isquémico en hemorrágico, aunque esta práctica aumentaría el riesgo de ETV.

Respecto a los análisis económicos ha de decirse, como ya se ha advertido, que se han realizado con referencia a pacientes sintomáticos, tanto en lo que respecta al desarrollo de ETV como a los efectos secundarios derivados del tratamiento. En efecto, en el estudio PREVAIL¹⁴ el mayor beneficio se obtuvo en la reducción de las trombosis venosas proximales (TVP) asintomáticas, cuya trascendencia clínica es objeto de muy viva discusión actual, pues mientras algunos dudan de esta^{25,26}, otros defienden su relevancia^{7,14,22}. Sin embargo, aproximadamente la mitad de las TVP asintomáticas detectadas fueron proximales y la reducción en ellas fue del 43% (y 47% en un metanálisis⁷ que incluyó al PREVAIL). En dichas TVP proximales sí parece haber mayor acuerdo en que son un heraldo de gravedad y pueden ocasionar aumento de la mortalidad por su mayor probabilidad de ocasionar EP²⁷⁻²⁹. Por tanto, aunque en el SNS es imposible analizar la cuantía de ETV asintomáticas, al no realizarse su búsqueda activa como en los ensayos clínicos, es probable que muchas muertes en pacientes con ictus, en los que no consta un diagnóstico de ETV, sean ocasionadas por estas y hubieran podido evitarse.

En resumen, nuestro análisis pone de manifiesto que las poblaciones reales de pacientes con ictus y ETVs presentan mayor edad y mortalidad que las incluidas en los ensayos clínicos, aunque en el estudio PREVAIL pudo demostrarse el beneficio de la tromboprofilaxis con HBPM en >75 años. La coexistencia de ETVs no parece afectar a la mortalidad, pero sí a la morbilidad en forma de prolongación de estancias hospitalarias. Esto expone a los pacientes a otras complicaciones derivadas de ellas y determina mayores gastos, cifrados como mínimo en 0,5 millones €/año. La aplicación de la tromboprofilaxis con HBPM parece ser coste-efectiva en términos de ahorro aun cuando se observa un porcentaje mayor de complicaciones hemorrágicas.

Bibliografía

1. Cohen AT, Agnelli G, Frederick A, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JC, et al., for the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98:756-64.
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1245-8.
3. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica*. 2003; 88:1410-21.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6):381S-453S.
5. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Olson RE. Fatal pulmonary embolism and stroke. *Am J Cardiol*. 2006; 15: 97:1776-7.
6. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther M. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007; 146:278-88.
7. Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke. A meta-analysis. *Chest*. 2008; 133:149-55.
8. Hirsh J, Guyat G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive Summary. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Anti-thrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2008; 133:71S-105S.
9. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DC, Brass L, Furland A et al. Guidelines for the early management of adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*. 2007; 38:1655-1711.
10. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thromboses. *Chest*. 2007; 132:554-61.
11. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BM, Froehlich JB, Monreal M, et al., for the IMPROVE investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized patients. Findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007; 132:936-45.
12. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al., for the ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371:387-94.
13. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008; 117:1711-6.
14. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al., on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke: an open-label randomized comparison. *Lancet*. 2007; 369:1347-55.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Pesos españoles y coste. Año 2003. Agrupador_GR-DAPv.18.0. [Consultado 02_07_2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/InfRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>.
16. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y S&H Medical Science Service; 2006.
17. Guíjarro R, Montes J, San Román C, Monreal M, for the RIETE investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE Registry. *Europ J Intern Med*. 2008; 19:443-6.
18. Registro RIETE. Análisis de profilaxis. Inmovilización. [Consultado 13-08-2009]. Disponible en: <http://www.riete.org>.
19. Blanco-Molina A, Palma I, Rubio C, Suárez C, Barba R, Gutiérrez MR, et al.; Grupo RIETE. Enfermedad tromboembólica venosa en los enfermos neuroquirúrgicos y con ictus. Hallazgos del RIETE. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123:416-8.
20. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res*. 2006; 119:265-74.
21. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006; 91:1046-51.
22. Sherman DG on behalf of PREVAIL investigators. Prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 370:736-7.
23. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:573-80.
24. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005; 96:1731-3.
25. Ricci S, Celani MG, Righetti E, Dennis M, Sandercock P. Prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 370:735.
26. Saravá Martins H, Scalabrini-Neto S, Tadeu Velasco I. Prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 370:736.
27. O'Donnell M, Kearon C. Thromboembolism prevention in ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 369:1313-15.
28. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; 358:1037-52.
29. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005; 93:76-9.