

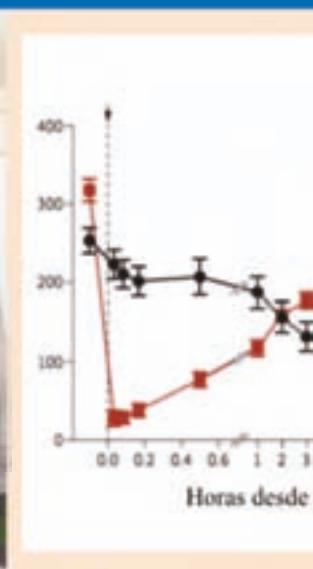
Colección

# QUID NOVI?

Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
Año 7, Vol. 7, N° 4

## CONGRESO DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE CARDIOLOGÍA

# Orlando 2015



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# PAXON®

LOSARTAN

# PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30

COMPRESIDOS

60

COMPRESIDOS

**Eficacia antihipertensiva con protección de órgano blanco<sup>1-4</sup>**

## PAXON®

LOSARTAN 50mg

Envases por 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán.



## PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán.



## PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

## PAXON® D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

## PAXON® D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida.



Referencias: 1. Little WC y col: Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in essential hypertension and left ventricular diastolic dysfunction; Am J Cardiol 2006 Aug 1;98(3):383-5. 2. Moan MD, Wagstaff AJ: Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy; Drugs 2005;65(18):2657-74. 3. Brenner BM y col: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy; N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9. 4. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis; Lancet 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

 **GADOR** EN  
CARDIOMETABOLISMO  
Compromiso Argentino

 **GADOR** EN  
CARDIOLOGÍA

  
**Gador**  
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

# Congreso de la Sociedad Americana de Cardiología Orlando, 2015



**Dr. Guillermo Fábregues**  
Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología.  
Médico Cardiólogo, Fundación Favaloro,  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



## Introducción

El congreso de la *American Heart Association* es uno de los más grandes del mundo, en esta oportunidad contó con 33 000 asistentes y se llevó a cabo en Orlando, Estados Unidos. El congreso se caracterizó por la presentación de una amplia variedad de trabajos, que fueron desde ensayos en fase II con moléculas auspiciosas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca hasta estudios como el SPRINT, que promete cambiar una gran parte de nuestra práctica diaria. A continuación, mostramos un resumen de los principales trabajos presentados.

## Unidad temática I: Enfermedad coronaria

**Estudio RIVER-PCI.** *Utilidad de la ranolazina para reducir la angina luego de la angioplastia coronaria.* La angina de pecho persiste hasta en el 20% de los pacientes después de una angioplastia transluminal coronaria (ATC). La revascularización incompleta puede aumentar la probabilidad de padecer este tipo de síntomas, lo cual afecta la calidad de vida de los pacientes. El estudio RIVER PCI fue diseñado con el objetivo primario de demostrar la hipótesis de que la ranolazina reduce la tasa de nuevas revascularizaciones luego de una ATC incompleta. Los resultados de este análisis fueron ya presentados y mostraron ausencia de beneficio en la utilización de esta droga. En este estudio se buscó evaluar el beneficio de la administración de ranolazina sobre la calidad de vida y en los síntomas de angina luego de una ATC incompleta.

El estudio tuvo un diseño a doble ciego e incluyó 2651 pacientes, con antecedentes de angina y revascularización incompleta después de una ATC, los que fueron aleatorizados a recibir ranolazina oral o placebo. El análisis de la calidad de vida se realizó mediante los cuestionarios *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ), para la medición de la frecuencia de la angina de pecho, las escalas de satisfacción con tratamiento de la angina (TSS) y el índice de estado de actividad de Duke (DASI), los cuales fueron aplicados al inicio del estudio, al mes, a los seis meses y a los 12 meses. Los análisis de calidad de vida (CDV) se llevaron a cabo por intención de tratar, utilizando un modelo mixto de medidas repetidas, ajustado por puntuación inicial del cuestionario, motivo de la indicación en la ATC índice y el antecedente de diabetes mellitus. Los

subgrupos preespecificados de pacientes incluyeron la edad, el sexo, la presencia de diabetes, la insuficiencia cardíaca, la angina semanal al inicio del estudio, y la indicación para la ATC índice (síndrome coronario agudo vs. No-síndrome coronario agudo).

El resultado de la CDV primaria luego de la ATC índice *-Seattle Angina Questionnaire* con puntuación de frecuencia de la angina de pecho- mejoró notablemente, pero del mismo modo y en ambos grupos ranolazina y placebo. Respectivamente, mejoraron el puntaje basal SAQ desde el inicio ( $67.3 \pm 24.5$  puntos de la escala frente a  $69.7 \pm 24.0$ ;  $p = 0.01$ ); y al mes ( $86.6 \pm 18.1$  frente a  $85.8 \pm 18.5$ ;  $p = 0.27$ ); en tanto que al año de seguimiento se mantuvo casi igual ( $88.4 \pm 17.8$  frente a  $88.5 \pm 17.8$ ;  $p = 0.94$ ).

Las mediciones repetidas SAQ no difirieron en el análisis ajustado por subgrupos (diferencia media de 1.0; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.2 a 2.2;  $p = 0.11$ ). Una mejora en la SAQ para frecuencia de la angina de pecho se observó con ranolazina a los seis meses, entre los diabéticos (diferencia media de 3.3; IC 95%: 0.6 a 6.1;  $p = 0.02$ ) y entre los pacientes que tenían mayor angina de pecho (frecuencia basal de angina de pecho SAQ  $\leq 60$ ; con diferencia media 3.4; IC 95%: 0.6 a 6.2;  $p = 0.02$ ), pero esta mejora no se mantuvo a los 12 meses.

Este subanálisis del estudio no encontró ningún beneficio adicional en las mediciones de angina de pecho o en la CDV, mediante la administración de ranolazina en esta población angiográficamente identificada. En ambos grupos, los parámetros de angina y CDV mejoraron notablemente en el plazo de un mes luego de la ATC y persistieron hasta el año de tratamiento.

**Estudio COURAGE a largo plazo.** *Seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio inicial.*

El estudio COURAGE analizó la hipótesis de si el tratamiento con angioplastia más tratamiento farmacológico óptimo era superior al tratamiento farmacológico óptimo aislado. Los resultados mostraron mayor tasa de alivio de los síntomas y menor tasa de revascularización en el seguimiento, sin impacto sobre la mortalidad. En este estudio, que tuvo una mediana de seguimiento de 4.6 años, se puso de manifiesto una tendencia hacia un potencial beneficio en la rama angioplastia al final del seguimiento. Es por ello que los autores decidieron extender el seguimiento de la investigación original buscando hallar

diferencias en la mortalidad por cualquier causa. Por cuestiones de consentimiento informado sólo fue posible contar con el 53% de los pacientes de la población original, por lo que el seguimiento se extendió hasta una mediana de 11.9 años y se evaluó sólo el estado de los pacientes. Los resultados mostraron una mortalidad del 41% en el grupo angioplastia *versus* 42% en el grupo control ( $p = 0.53$ ) (Figura 1).

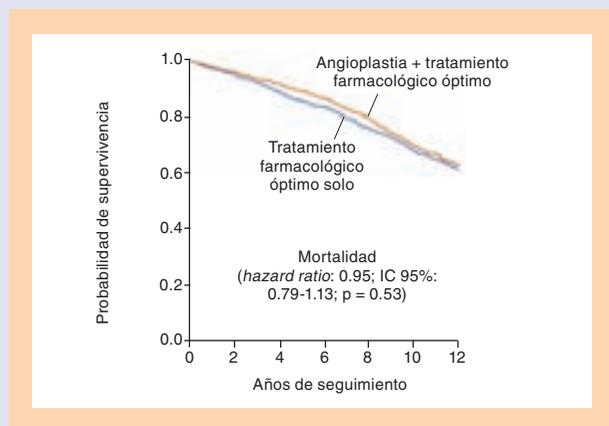


Figura 1. Comparación de la mortalidad con angioplastia *versus* tratamiento farmacológico óptimo.

El análisis de subgrupos no halló beneficios para la angioplastia en ninguno de ellos. En definitiva, el seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en la tasa de mortalidad de los pacientes inicialmente aleatorizados a angioplastia *versus* tratamiento farmacológico. El estudio tiene numerosas limitaciones, como la falta de seguimiento de casi la mitad de los pacientes originales, la falta de información en relación con las angioplastias en el seguimiento a largo plazo o la causa de muerte.

**Estudio IVUS XPL.** *Beneficios de la utilización del ultrasonido cardiovascular para el implante de stents liberadores de everolimus en lesiones largas.* La utilidad del ultrasonido intravascular (IVUS) ha sido demostrada en lesiones complejas para el implante de stents liberadores de fármacos. El presente trabajo buscó evaluar la utilidad del IVUS para guiar el implante de stents liberadores de drogas de segunda generación en pacientes con lesiones largas, mayores de 28 mm. Se aleatorizaron 1400 pacientes con lesiones de más de 28 mm de longitud al implante guiado por IVUS *versus* un control con la guía angiográfica convencional. El 51% de los pacientes en ambos grupos eran estables y el resto tenía anginas inestable o infartos de miocardio. El 36% padecía diabetes en ambos grupos y sólo el 3% eran insulino dependientes. La arteria más tratada fue la descendente anterior en ambos grupos (65% en IVUS *vs.* 60% en control,  $p = 0.14$ ). La utilización

de posdilatación fue significativamente superior en el grupo IVUS, 76% *vs.* 57%,  $p = 0.001$ , llevando a un mayor diámetro luminal final. No hubo diferencias en la longitud total de los stents implantados.

Los resultados mostraron diferencias en el punto final primario representado por la combinación de eventos de muerte, infarto relacionado con el vaso tratado, trombosis *intrastent* o revascularización guiada por isquemia del vaso tratado, a favor de la utilización de IVUS (2.9% *vs.* 5.8%;  $p = 0.007$ ). El análisis de los criterios de valoración secundarios no mostró diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la tasa de infarto vinculado con el territorio de la arteria tratada. Las diferencias se encontraron en la tasa de revascularización del vaso tratado guiado por isquemia (2.5% *vs.* 5%;  $p = 0.02$ ), sin hallar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de trombosis del stent.

El estudio demostró que en el caso de las lesiones largas tratadas con stents liberadores de fármacos de segunda generación la utilización de IVUS mejora la implantación y expansión correcta del stent, al disminuir la necesidad de retratamiento de la lesión dentro del año.

**Puntaje DAPT.** *Predictores de beneficio de la prolongación de la doble terapia antiagregante plaquetaria.*

El estudio DAPT probó que la continuación de la doble terapia antiagregante plaquetaria luego del año del evento coronario puede reducir los eventos isquémicos y aumentar los riesgos hemorrágicos. Por tal motivo, los investigadores desarrollaron este análisis buscando predictores de beneficios de la prolongación de la doble terapia y elaboraron un puntaje.

En el análisis multivariado los factores asociados con beneficios resultaron en antecedente de infarto previo o angioplastia previa, infarto como forma de presentación, diámetro del stent menor de 3 mm, antecedente de diabetes, angioplastia sobre puente venoso y tabaquismo actual. Finalmente, lo que aumenta el riesgo hemorrágico es la edad mayor de 75 años. El puntaje va de -2 a 10. Con menos de 2 no se justifica prolongar la doble terapia. Los investigadores desarrollaron un calculador *online* que mostró buena correlación con los eventos registrados en el estudio. Es clave una validación externa del puntaje para popularizar su utilización en la práctica clínica.

## Unidad temática II. Cirugía cardíaca

**Estudio para evaluar la prevención de la insuficiencia renal aguda con óxido nítrico durante una cirugía con circulación extracorpórea y luego de ésta.**

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea



(CEC) presenta como complicación la aparición de insuficiencia renal. La CEC se asocia con la aparición de hemólisis, que llevaría a una mayor concentración de hemoglobina (Hb) en plasma. Esta Hb libre consumiría óxido nítrico (NO), favoreciendo la vasoconstricción que justificaría la aparición de insuficiencia renal aguda (IRA). Basados en esta teoría, los investigadores analizaron la hipótesis de que la administración de NO durante la cirugía y en las 24 horas posteriores podría reducir el daño renal.

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado, se llevó a cabo en un único centro en China, y comparó el tratamiento con 80 partes por millón (ppm) de NO (grupo NO) durante la cirugía y en las primeras 24 horas del posoperatorio *versus* una mezcla de gases habitual como control. Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía de múltiples reemplazos valvulares con CEC durante más de 90 minutos.

Se analizaron 217 pacientes adultos con función renal normal inicial y se definió la insuficiencia renal como el aumento de un 50% de los niveles de creatinina durante los primeros siete días o de 0.3 mg/dl durante los primeros dos días. La mediana de CEC fue de 137 minutos (122-158) para el grupo que recibió NO y de 132 minutos (111-154) para el grupo control.

Los resultados mostraron que 71 pacientes (63%) del grupo control presentaron IRA, frente a 52 sujetos (50%) del grupo tratado con NO (riesgo relativo 0.78; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.62 a 0.99;  $p = 0.04$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos que recibieron terapia de reemplazo (hemodiálisis o hemofiltración), que finalmente fue un número bajo de pacientes. Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguno de los criterios secundarios evaluados (sangrado posoperatorio, complicaciones cardíacas, neurológicas, respiratorias o infecciosas).

Se midió también el consumo de NO plasmático y se observaron diferencias significativas en el posoperatorio inmediato y en las primeras 6 horas de ingreso a la unidad coronaria. El grupo asignado a NO se benefició con menor consumo plasmático de NO en esas primeras horas posoperatorias.

La administración de 80 ppm de NO por 24 horas fue segura, ya que no se observaron eventos adversos serios ni diferencias en la mortalidad en los grupos. La metahemoglobina sérica se mantuvo por debajo del 10%.

En conclusión, el estudio mostró que la administración de NO es efectiva para disminuir la incidencia de IRA en estos pacientes, sin generar eventos adversos ni complicaciones. El real impacto de esta medida requiere la evaluación de más datos no provistos por los autores aún. Si la reducción del daño renal no

tiene impacto en la tasa de hemodiálisis o el tiempo de estadia y otras complicaciones asociadas, el beneficio de una terapéutica tan costosa es limitado.

### Resultados a dos años del tratamiento quirúrgico de la insuficiencia mitral isquémica grave.

En este trabajo se muestran los resultados con dos años de seguimiento de pacientes con insuficiencia mitral isquémica grave que se aleatorizaron a plástica *versus* reemplazo valvular. En el seguimiento al año no se encontraron diferencias significativas en el índice de volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (IVFSVI), la supervivencia o los eventos adversos. Sin embargo, los pacientes sometidos a plástica mitral tuvieron más recurrencias de la insuficiencia mitral moderada o grave.

Se aleatorizaron 251 pacientes a recibir plástica ( $n = 126$ ) *vs.* reemplazo valvular mitral ( $n = 125$ ). El estudio fue multicéntrico y patrocinado por el Instituto de Salud de los Estados Unidos.

En ambos grupos, las características basales fueron similares. Entre los sobrevivientes, la media del IVFSVI a dos años fue de  $52.6 \pm 27.7$  ml/m<sup>2</sup> en el grupo plástica *vs.*  $60.6 \pm 39$  ml/m<sup>2</sup> en el grupo de reemplazo valvular, lo que significó un cambio con respecto al basal de  $-9.0$  ml/m<sup>2</sup> y  $-6.5$  ml/m<sup>2</sup>, respectivamente. No hubo diferencias en la mortalidad a dos años entre la plástica y el reemplazo mitral (19% *vs.* 23.2%, respectivamente;  $p = 0.39$ ) (Figura 2). Sin embargo, la tasa de recurrencia de insuficiencia mitral moderada o grave a dos años fue mayor en el grupo plástica en comparación con el tratado con reemplazo mitral (58.8% *vs.* 3.8%;  $p < 0.001$ ), al igual que pasaba al año de seguimiento. La tasa de insuficiencia mitral grave a los dos años fue de 14% en el grupo plástica frente a 0% en el grupo de reemplazo valvular.

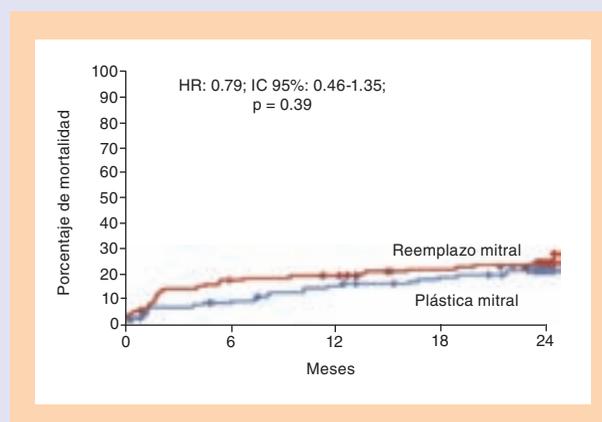


Figura 2. Comparación de mortalidad en plástica *versus* reemplazo mitral.

No hubo diferencias en la tasa de eventos adversos serios y en el total de las rehospitalizaciones, pero

los pacientes sometidos a plástica mitral tuvieron mayor tasa de eventos adversos relacionados con insuficiencia cardíaca y rehospitalizaciones por causa cardiovascular. Al realizar análisis de calidad de vida no hubo diferencias entre los dos grupos.

Se puede afirmar entonces que en los pacientes con insuficiencia mitral isquémica grave sometidos a plástica o a reemplazo valvular mitral no se observaron diferencias significativas en el remodelado inverso del ventrículo izquierdo o en la supervivencia a dos años de seguimiento. A pesar de esto, la insuficiencia mitral recurrió más frecuentemente en el grupo sometido a plástica mitral, lo que resultó en más eventos adversos y rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

### Unidad temática III. Insuficiencia cardíaca

**Estudio COSMIC-HF.** *Utilidad de un activador oral de la miosina para mejorar la contractilidad de pacientes con insuficiencia cardíaca.* El omecamtiv mecarbil (OM) es un nuevo agente que tiene como efecto la activación de la miosina, lo cual genera un aumento del tiempo de eyección, lo que a su vez incrementaría el volumen sistólico sin aumentar la frecuencia cardíaca ni disminuir la presión arterial. El COSMIC es un estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, que buscó caracterizar la farmacocinética de la droga, así como conocer sus efectos sobre la función cardíaca, la tolerabilidad y los efectos adversos.

Se incluyeron pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca en clase funcional II o III, ambulatorios, con fracción de eyección  $\leq 40\%$ , y niveles del péptido natriurético NT-proBNP  $\geq 200$  pg/ml ( $\geq 1200$  pg/ml en pacientes con fibrilación auricular). Se estudiaron dos cohortes de pacientes durante la fase inicial de escalonamiento de la dosis: la cohorte 1 se aleatorizó 1:1:1:1 a recibir 25 mg cada 12 horas de una de tres formulaciones de OM oral o placebo por siete días. La cohorte 2 se aleatorizó en la misma forma para recibir 50 mg de OM cada 12 horas.

Se incluyeron 448 pacientes, con una media de edad de 63 años, el 17% eran de sexo femenino. Los resultados mostraron un aumento significativo del tiempo de eyección sistólico, el volumen sistólico y la fracción de acortamiento en ambas formulaciones, en comparación con placebo ( $p < 0.05$ ). En el caso de la formulación de 25 mg de OM cada 12 h, se logró aumentar significativamente la fracción de eyección ( $p = 0.025$ ). Ambas formulaciones bajaron los niveles de NT-proBNP. El análisis de los eventos adversos no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Este estudio es el puntapié inicial para probar el OM en pacientes con insuficiencia cardíaca en la búsqueda de beneficios en puntos finales clínicos, ya que demostró ser efectivo y seguro en la mejoría de la mecánica cardíaca.

**Estudio FIGHT.** *Liraglutida para pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca con función sistólica disminuida.* Es conocido que el corazón es el órgano que más energía consume, y en pacientes con insuficiencia cardíaca las demandas metabólicas del miocardio están francamente aumentadas. A medida que la insuficiencia cardíaca avanza, el miocardio genera defectos en la utilización de sustratos de energía, como ocurre con los ácidos grasos, y genera resistencia a la insulina impidiendo la entrada de glucosa al miocito. Los agonistas sintéticos de GLP-1, son péptidos similares al glucagón que mejoran la sensibilidad a la insulina y aparentan ser una gran estrategia terapéutica como moduladores metabólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Este estudio fue aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca con función sistólica deteriorada (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) y reciente internación por insuficiencia cardíaca. Se aleatorizaron 300 pacientes a recibir tratamiento con inyección subcutánea diaria con liraglutida, un agonista GLP-1, o placebo. Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 y sin diabetes de manera pareja en ambos grupos. Los resultados mostraron una media de edad de 61 años con un 21% de sexo femenino, 82% de etiología isquémica y una fracción de eyección promedio de 23%. En el seguimiento no se pusieron de manifiesto beneficios en los cuestionarios de calidad de vida, en la tasa de hospitalizaciones o en la mortalidad ( $p = 0.142$ ).

En síntesis, este estudio no mostró beneficios en la utilización de liraglutida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Estudio SOCRATES REDUCED.** *Efectos del vericiguat en pacientes con insuficiencia cardíaca.* El vericiguat es un estimulante de la enzima guanilato ciclasa que en modelos con animales genera vasodilatación coronaria y periférica y mejora el gasto cardíaco. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se genera una reducción del óxido nítrico que estimula normalmente la vía de la guanilato ciclasa. Este medicamento podría beneficiar a estos pacientes.

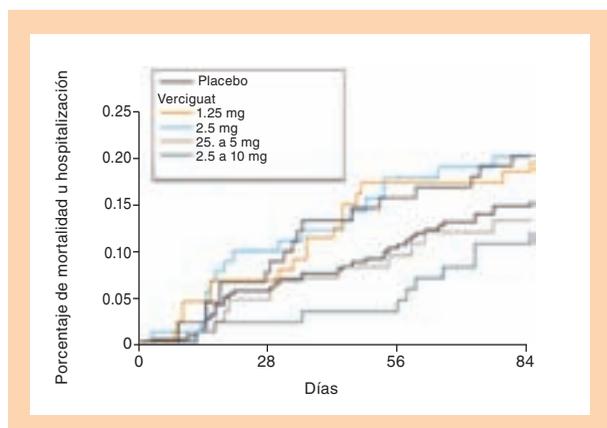
El ensayo buscó probar el efecto del vericiguat en la reducción de péptidos natriuréticos y evaluar su tolerabilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado,



controlado con placebo, en pacientes estables con antecedente de insuficiencia cardíaca. Se incluyeron pacientes con fracción de eyección < 45% y un episodio reciente de insuficiencia cardíaca. Se aleatorizaron 456 pacientes a recibir placebo o una de cuatro dosis distintas de vericiguat en una proporción 1:1:1:1 durante 16 semanas.

La media de edad de los participantes fue de 68 años y la fracción de eyección promedio, del 29.6%. Al momento de la aleatorización, el 94% de los pacientes utilizaban diuréticos, el 61% estaba tratado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el 23% recibía antagonistas de los receptores de angiotensina II, el 90% usaba betabloqueantes, y el 62%, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Los resultados mostraron que los niveles de NT proBNP no fueron diferentes entre los grupos tratados, en comparación con placebo. La tasa de mortalidad resultó de entre 2.2% y 4.4%, en el grupo vericiguat, *versus* 3.3% en grupo placebo, sin diferencias significativas. Las hospitalizaciones tampoco fueron diferentes. La tasa de eventos adversos serios no difirió entre los grupos vericiguat y placebo, e incluso la tasa de abandono de la medicación resultó mayor en el grupo placebo (Figura 3).



**Figura 3.** Punto final combinado de mortalidad e insuficiencia cardíaca en pacientes con vericiguat y placebo.

En conclusión, el estudio no pudo demostrar los beneficios en la reducción de los niveles de péptidos natriuréticos con este medicamento. Los análisis de eventos adversos mostraron la seguridad del producto.

#### Unidad temática IV. Prevención cardiovascular

**Estudio SPRINT.** Control intensivo de la presión arterial para reducir eventos cardiovasculares. La recomen-

dación actual de las guías de hipertensión arterial es que el objetivo de control de la presión arterial sea menor de 140/90 mm Hg. Distintos estudios han demostrado que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta progresivamente por encima de los 115 mm Hg de presión sistólica, es por ello que se han llevado a cabo estudios en búsqueda de un objetivo más bajo de presión arterial. Estudios en pacientes con diabetes o con ACV previo no encontraron beneficios de esta hipótesis. Es por ello que en esta investigación se excluyó a dichos pacientes.

El estudio SPRINT aleatorizó pacientes mayores de 50 años, con riesgo cardiovascular aumentado, sin ACV previo o diabetes y con una presión arterial de entre 130 y 180 mm Hg a recibir tratamiento convencional con un objetivo de presión sistólica de menos de 140 mm Hg o un control intensivo de menos de 120 mm Hg (Figura 4). El estudio fue aleatorizado, multicéntrico y abierto, e incluyó 9361 pacientes. La investigación dejaba la elección de las drogas a criterio del médico tratante y tomó como punto final primario un combinado de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, ACV e insuficiencia cardíaca descompensada. Como punto final secundario analizó dichos componentes individualmente, sumados a la alteración de la función renal, la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular.

El estudio fue interrumpido tempranamente por hallazgos de beneficios en la rama de tratamiento intensivo. Se halló una tasa de eventos primarios de 5.2% en el grupo intensivo *versus* 6.8% en el grupo control ( $p < 0.001$ ), una tasa de insuficiencia cardíaca de 1.3% *versus* 2.1% ( $p = 0.002$ ), mortalidad cardiovascular 0.8% *vs.* 1.4% ( $p = 0.005$ ), y mortalidad por cualquier causa de 3.3% *vs.* 4.5% ( $p = 0.003$ ). No se hallaron diferencias en las tasas de síndrome coronario agudo o ACV. El análisis de la función renal no encontró diferencias en los pacientes que partieron con función renal anormal, pero sí un empeoramiento significativo en los que partieron de función normal (3.8% *vs.* 1.1%;  $p < 0.001$ ).

El análisis de los eventos adversos mostró una mayor tasa de hipotensión, síncope, trastornos hidroelectrolíticos e insuficiencia renal en los pacientes con tratamiento intensivo.

En conclusión, este estudio refleja resultados diferentes de los hallados en investigaciones previas, como el ACCORD, que incluyó pacientes con diabetes, y pone en duda el objetivo de presión arterial en la población sin diabetes. La reducción de eventos cardiovasculares parece justificar los eventos adversos registrados. Desde el punto de vista estadístico el estudio fue muy bien diseñado, con suficiente poder

para demostrar eventos; sin embargo, la finalización prematura puede generar un sesgo hacia la sobreestimación de los resultados.

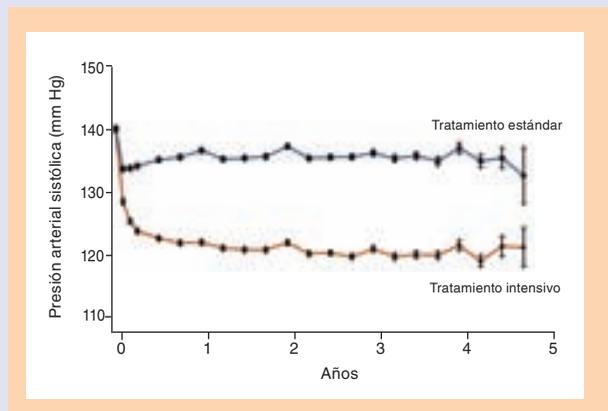


Figura 4. Control de la presión arterial en tratamiento intensivo y estándar.

**Estudio 50/50.** Evaluación de un programa de mejora grupal del estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular. Esta investigación se basa en la idea de que la concientización de los pacientes acerca de los factores de riesgo cardiovascular se logra mejor cuando se discute entre pares que cuando se analiza de forma individual con el médico. El trabajo en grupos de pacientes ha demostrado beneficios en el cambio de conductas como el alcoholismo; aquí se buscó evaluar su beneficio en aspectos como el hábito de fumar, la actividad física, el sobrepeso y la presión arterial.

El trabajo se llevó a cabo en España, se incluyeron 543 pacientes de entre 25 y 50 años con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: índice de masa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup> (82%), hipertensión arterial (20%), tabaquismo (31%) o sedentarismo (81%). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 a una intervención grupal o individual durante un año. La intervención grupal consistió en la formación de grupos de diez personas, con encuentros mensuales, charlas sobre la importancia de la reducción de los factores de riesgo, *role playing*, "tormenta de ideas" y actividades para estimular la mejora en la dieta y el ejercicio. El punto final primario del estudio fue el cambio en un puntaje de acuerdo con el cambio en los factores de riesgo (puntaje Fuster-BEWAT, 0-15). Los resultados mostraron una media de edad de 42 ± 6 años, 71% de mujeres, con un puntaje BEWAT inicial de 8.42 ± 2.35. Después de un año de implementación de las medidas el puntaje BEWAT fue significativamente mejor en el grupo grupal que en el individual: medianas de 8.84 (8.37-9.32) contra 8.17 (7.55-8.79); p = 0.02. La mejoría individual de los

factores de riesgo fue uniformemente mejor en el grupo de intervención grupal que en el individual, con una relación directa entre la adhesión a las reuniones y la reducción de los factores de riesgo. Uno de los factores más afectados por el trabajo grupal fue el hábito de fumar.

El ensayo mostró que la estrategia de trabajo en grupo para mejorar los factores de riesgo cardiovascular es más efectiva que la individual. El seguimiento de esta población a largo plazo permitirá evaluar la sustentabilidad de esta estrategia.

### Estudio de vareniclina iniciada dentro de la hospitalización por un síndrome coronario agudo.

La prevalencia de tabaquismo activo entre los pacientes que se presentan con un síndrome coronario agudo es de alrededor del 40% según los distintos registros. Sólo un tercio de ellos abandona el hábito luego de ser dados de alta. La vareniclina ha demostrado ser una droga efectiva para colaborar con los pacientes en el abandono del hábito de fumar. Este estudio evaluó el beneficio de la iniciación de vareniclina durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo.

Se realizó un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con fumadores hospitalizados por un síndrome coronario agudo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 1 mg de vareniclina cada 12 horas *versus* placebo por 12 meses. El punto final primario fue la proporción de pacientes que lograron el abandono del tabaquismo a las 24 semanas.

Los resultados mostraron 502 pacientes aleatorizados, con un 75.2% de hombres y una media de edad de 55.0 ± 9.3 años. En promedio, los participantes habían fumado por 35.9 ± 11.6 años y fumaban una media de 24 ± 10.6 cigarrillos por día. En relación con el síndrome coronario agudo, el 56.0% de los casos se presentaron como infarto con elevación del segmento ST; el 37.8%, como infarto sin elevación del segmento ST, y el 6.3%, como angina inestable. A las 24 semanas la prevalencia de cese del hábito de fumar fue de 47.3% en el grupo tratado con vareniclina y de 32.5% en el grupo placebo. El número necesario a tratar resultó de 6.8. Entre los que no abandonaron el hábito se encontró al menos una reducción ≥ 50% en los cigarrillos fumados por día en el 67.4% del grupo vareniclina contra el 55.6% del grupo placebo (p < 0.05). En relación con los efectos adversos, la tasa de abandono fue igual en ambos grupos (11.3%) y los eventos adversos mayores fueron de 4.0% en el grupo tratado con vareniclina y 4.6% en el grupo placebo.



La administración de vareniclina dentro de la hospitalización por un síndrome coronario agudo demostró ser efectiva y segura; se logró un cese de 15% en la tasa de fumadores. Probablemente, como se ve con otros fármacos, el impacto de iniciar un tratamiento dentro de la internación de un síndrome coronario agudo tiene mayor influencia en la mentalidad del paciente, logrando un mejor efecto a mediano plazo.

**Estudio MI-GENES.** Impacto de conocer el perfil genético en el control de los valores del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Hoy existe la posibilidad de estudiar los genes vinculados con la enfermedad coronaria. La pregunta que se hicieron los autores de este trabajo fue si conocer las condiciones genéticas de riesgo tenía impacto en el control del colesterol LDL.

Para ello, se aleatorizaron 203 personas residentes del condado de Olmsted, con una edad de entre 45 y 65 años y riesgo intermedio de enfermedad coronaria que no estaban recibiendo tratamiento con estatinas. Los participantes fueron aleatorizados a conocer su probabilidad calculada a 10 años de enfermedad coronaria o su probabilidad calculada sumada a su riesgo genético. Los participantes en el grupo de riesgo genético fueron estratificados según tuvieran un riesgo genético alto o bajo.

El punto final primario fue el nivel de colesterol LDL a los seis meses. El punto final secundario evaluó la ingesta de grasas, la actividad física, los niveles de ansiedad y el uso de estatinas.

Se incluyeron 203 participantes con una media de edad de  $59.4 \pm 5$  años, 49% de sexo masculino, con un puntaje de riesgo a 10 años de 8.5%. Al final del estudio el grupo que conocía su genética tuvo menores valores de colesterol LDL que el control ( $96.5 \pm 32.7$  mg/dl versus  $105.9 \pm 33.3$  mg/dl;  $p = 0.04$ ). Esta diferencia se mantuvo en los pacientes con genética de alto riesgo pero no así en los de bajo riesgo. El uso de estatinas fue significativamente mayor en el grupo que conocía su genética que en el grupo control (39% vs. 22%;  $p < 0.01$ ). No se encontraron diferencias significativas en la ingesta de grasas, la actividad física o los niveles de ansiedad.

En conclusión, el hecho de conocer el perfil genético de riesgo cardiovascular influye en la mejoría del perfil lipídico de los pacientes.

## Unidad temática V: Miscelánea

**Estudio ANNEXA.** Reversión de la anticoagulación en pacientes que reciben apixabán o rivaroxabán. El apixabán y el rivaroxabán han demostrado ser efecti-

vos en la reducción de eventos cardioembólicos vinculados con la fibrilación auricular. Su mecanismo de acción implica ser antagonistas del factor Xa. El andexanet es una molécula recombinante humana similar al factor Xa, sin sus propiedades catalíticas y con alta afinidad por los inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, enoxaparina) con una vida media de una hora. En este trabajo en fase II se buscó demostrar la efectividad del andexanet para la reversión del efecto anticoagulante del apixabán y del rivaroxabán. Un estudio similar ya se había realizado en voluntarios jóvenes y sanos y es por ello que en esta investigación se eligieron voluntarios sanos de entre 50 y 75 años. El ensayo fue aleatorizado, controlado con placebo y a ciego. Se diseñó en dos partes consecutivas, en la primera se infundió el andexanet en bolo, y en la segunda, con un bolo seguido de una infusión continua de dos horas.

Los resultados mostraron que el andexanet es efectivo para reducir la actividad anti-Xa de ambas drogas entre un 94% y un 92% en 2 a 5 minutos, manteniendo este efecto por alrededor de dos horas luego de terminada la infusión (Figura 5). De la misma manera, aumentó la generación de trombina con la misma cinética. No se hallaron efectos adversos significativos con la infusión, el producto fue bien tolerado por los pacientes y no se halló formación de anticuerpos contra la molécula.

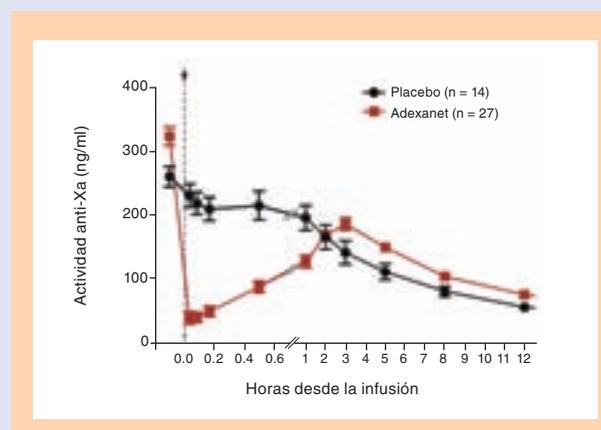


Figura 5 Cinética de la reversión de la actividad anti-X con andexanet.

El andexanet parece ser una molécula promisoriosa para su utilización en la reversión de un grupo muy usado de anticoagulantes en la práctica diaria. Su vida media corta obligará a la infusión continua en caso de requerir mayor tiempo de reversión. De todas maneras, es importante esperar los resultados de los estudios en curso con pacientes con urgencias de reversión de la anticoagulación para sacar mayores conclusiones.

## Comentarios del director

Estudio SPRINT y la maratón recién comienza. ¿Pero cuál? El año 2015 fue el de la hipertensión arterial. Se conocieron los resultados del estudio PATHWAY 2, que demostró la superioridad de la espironolactona en el control del paciente con hipertensión arterial resistente. En el AHA, el estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) fue el estudio que generó mayor expectativa.

Uno de los principales debates hasta hoy fue sobre hasta dónde hay que reducir la presión arterial, desde la revisión de las normativas europeas de 2009, que modificaron sus objetivos a menos intensivos, especialmente en pacientes diabéticos, hasta la más reciente JNC 8, que puso como meta en las personas mayores de 60 un objetivo de PA sistólica < 150 mm Hg.

El estudio SPRINT fue diseñado para responder una pregunta fundamental: ¿Hasta dónde hay que bajar la presión arterial en un paciente hipertenso?

Fueron incluidos 9361 pacientes, entre noviembre de 2010 y marzo de 2013, con hipertensión arterial sin antecedentes de diabetes ni ACV, que fueron distribuidos aleatoriamente para llegar a dos metas terapéuticas: una PAS < 140 mm Hg y una PAS < 120 mm Hg. El estudio fue interrumpido en forma prematura por el Comité de Ética debido al beneficio en el grupo que recibió tratamiento intensivo con una reducción significativa de la mortalidad total y mortalidad cardiovascular.

Todo indica que hoy tenemos una evidencia muy sólida, por un estudio realizado por el NHLBI, para responder la pregunta, ya que el estudio fue tan contundente que fue suspendido con anticipación. En consecuencia, actualmente deberíamos tratar de reducir la presión arterial de nuestros pacientes a una PAS < 120 mm Hg.

El estudio tiene varios puntos interesantes para reflexionar. Es el único estudio en el que, en pacientes hipertensos, la reducción intensiva de la presión arterial no se acompañó de una reducción del ACV. El segundo punto es que el mayor beneficio se observó entre los pacientes mayores de 75 años, contradiciendo la evidencia hasta el presente. En las recientes normativas del JNC 8, el objetivo terapéutico de las personas mayores de 60 años era de < 150 mm Hg, ba-

sado en todas las pruebas científicas disponibles hasta ese momento. Esto fue llamativo y objeto de muchas críticas, ya que, para todas las demás guías, el objetivo terapéutico era < 140 mm Hg. ¿Y ahora va a ser < 120 mm Hg? El tercer elemento fue que el beneficio alcanzó nivel estadístico solo entre los pacientes que tenían una presión < 132 mm Hg al ingreso del estudio. El cuarto punto es que solo la mitad de los pacientes distribuidos aleatoriamente para llegar a una PAS < 120 mm Hg alcanzaron la meta. La cantidad de fármacos que debemos indicar a un paciente para lograr este objetivo es de 2.8 frente a 1.8 para alcanzar una presión < 140 mm Hg. Ahora bien, si necesitamos 2.8 fármacos para obtener una presión < 120 mm Hg y solo la mitad la alcanzó, ¿cuántos fármacos vamos a requerir para que efectivamente lleguemos a esa meta? Como mínimo cuatro. Los efectos adversos fueron más frecuentes entre los pacientes con el tratamiento intensivo, particularmente el desarrollo de insuficiencia renal entre los pacientes sin deterioro renal previo. En síntesis, un estudio diseñado para responder una simple, pero muy importante pregunta (“¿hasta dónde hay que bajar la presión arterial?”), ha sido *contundente en sus conclusiones* y con resultados muy llamativos que en gran parte contradicen la evidencia que teníamos hasta el momento. Ahora bien, surgen dos preguntas: ¿Las próximas normativas cambiarán su posición en cuanto a la meta de presión arterial? Y la pregunta más importante: ¿Los médicos cambiarán la forma de tratar a sus pacientes?

En cuanto a la primera pregunta, *probablemente* las guías norteamericanas cambien su posición; en cambio, las europeas y las guías NICE, no.

En cuanto a los médicos, hoy persiste la asignatura pendiente de controlar la presión arterial a un valor menor de 140/90 mm Hg. En la Argentina solo lo logramos en uno de cada cuatro pacientes.

Es mucho lo que tenemos por delante. La maratón recién comienza, ¿pero cuál, la de 42 o la de 21 km? Antes de pensar en correr la maratón de 42 km, la de 21 km puede ser un muy buen comienzo: alcanzar una presión menor de 140/90 mm Hg en todos nuestros pacientes sería un gran logro.

**Dr. Guillermo Fábregues**



**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer,  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siic.salud.com  
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Orlando 2015, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el Doctor Guillermo Fábregues, corresponsal científico destacado en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

**PAXONE®/ PAXONE 100** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 30 y 100 mg y excipientes respectivamente. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antagonista selectiva del receptor de la angiotensina II. **Antihipertensivo. Vasodilatador.** **INDICACIONES:** hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** se recomienda comenzar el tratamiento con bajas dosis e ir titulando en forma escalonada en base a respuesta. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. **ADVERTENCIAS:** los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (como aquellos tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con PAXONE y el mismo debe ser iniciado con bajas dosis y evaluar titulación en base a respuesta. Se debe utilizar una dosificación inicial menor en estos casos. Se debe considerar el empleo de una dosificación menor en pacientes con antecedentes de diabetes hipotónicas. Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina (incluyendo PAXONE) pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria renal de un riñón solitario. Estas condiciones son generalmente reversibles con la discontinuación del tratamiento. Pueden observarse también en la función renal en pacientes susceptibles. **PRECAUCIONES:** se debe tener especial precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiomiopáticos o con disfunción hidroelectrolítica (por uso de diuréticos, dietas hiposódicas salmólicas, etc.) pues el losartán puede producir mayor hipotensión arterial. Se aconseja controlar periódicamente la potasaemia en sujetos asintomáticos o con trastornos de la función renal. **Interacciones farmacológicas:** diuréticos: furosemida, diuréticos osmóticos de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, indometacina. Enterocefalinas y lactancia: aunque no hay experiencia con el uso de PAXONE en mujeres embarazadas, los estudios preclínicos realizados con losartán han demostrado lesiones o muertes fetales y neonatales que podrían ser medidas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre por lo que el riesgo para el feto aumenta si PAXONE es administrado durante el segundo o el tercer trimestre de embarazo. Además, cuando se utiliza durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte del feto. Si la paciente es embarazada durante el tratamiento, PAXONE debe ser suspendido. No se sabe si losartán es excretado con la leche materna. Se debe realizar una evaluación riesgo/beneficio en el caso de mujeres en periodos de lactancia que tienen indicación de recibir PAXONE. **REACCIONES ADVERSAS:** losartán es generalmente bien tolerado, ocasionalmente puede producir mareos. Raramente se evidencian hipotensión ortostática dosis-dependiente o rash cutáneo, astenia, fatiga, vértigo y elevación de la TGP que revierte con la suspensión de la medicación. Puede observarse hipercalemia. **PRESENTACIONES:** PAXONE: envases con 14, 28, 30, 56 y 80 comprimidos recubiertos. PAXONE100: envases con 28, 30, 56 y 80 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007.

**PAXONE D 50-12.5** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. **PAXONE D 100-12.5** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. **PAXONE D 100-25** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antihipertensivo por acción antagonista de los receptores de la angiotensina II y por efecto diurético. **INDICACIONES:** hipertensión arterial. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** la dosis usual de comienzo y mantenimiento es de un comprimido de PAXONE D 50/12,5 mg administrado una sola vez al día. Para pacientes que no responden a esta dosis puede incrementarse a un comprimido de PAXONE D 100/12,5 mg, una vez al día. De no responder a esta dosis, puede indicarse un comprimido por día de PAXONE D 100/25 mg, siendo esta la dosis máxima aconsejable. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Astenia. Hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Deficiencia hepática o renal: no se recomienda administrar PAXONE D a pacientes con trastorno hepático o renal severo. Hipotensión, desequilibrios electrolíticos: en caso de sentir mareos o vértigos intermitentes, efectos de alteraciones periódicas de los electrolitos séricos. Efectos metabólicos y endocrinológicos: las dietas pueden afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. Calcio: las dietas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves de calcio sérico. Perfil lipídico: el tratamiento con tiazidas puede asociar con aumentos de los concentraciones de colesterol y triglicéridos. Ácido úrico: como el losartán tiene un leve efecto uricosúrico, su combinación con hidroclorotiazida plantea la hiperuricemia inducida por el diurético (la que en algunos pacientes podría presentarse como gota). Reacciones de hipersensibilidad: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Se puede presentar angioedema con la combinación de losartán con hidroclorotiazida. Embarazo y Lactancia: no se recomienda el uso de PAXONE D durante estos periodos. Cuando se usen durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto. **Interacciones farmacológicas:** diureticos/furosemida, furosemida que pueden producir hipercalemia (suplementos, bromuro de amonio, suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico), litio (no se recomienda su uso concomitante con la combinación de losartán e hidroclorotiazida). ANES, alcohol, bencilbunol o narcóticos, antiarrítmicos (agentes trópicos o no trópicos), otros antihipertensivos, resinas de intercambio iónico, carbonatadas, ACTH, insulina, insulina, nifedipina, nifedipina no tiazolídica (ej. nifedipina). **REACCIONES ADVERSAS:** No se ha observado ninguna reacción adversa particular de la combinación de losartán con hidroclorotiazida. En general el tratamiento fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y reversibles y no han hecho necesario suspender el tratamiento. Las siguientes reacciones adversas han sido descritas para losartán o para hidroclorotiazida: Hipersensibilidad: reacciones cutáneas, angioedema con hinchazón de la lengua y glotis con obstrucción de las vías aéreas (ja o edema de cara, labios, faringe y/o lengua); Hematológicas: vómitos como la purpura de Henoch-Schönlein. Digestivas: hepáticas y diarrea. Respiratorias: tos. Dermatológicas y erécticas: urticaria, eritema. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: hiperpotasaemia (potasio sérico mayor a 5,5 mEq/L), aumento de la alanina-aminotransferasa. **PRESENTACIONES:** PAXONE D 50-12.5: envases con 28, 30, 56 y 80 comprimidos recubiertos. PAXONE D 100-12.5 / PAXONE D 100-25: envases con 28 y 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2007.

**SINLIP®** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10, 20 y 40 mg y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** hipolipemante. **INDICACIONES:** hiperlipidemia y dislipidemia mixta, pacientes preclínicos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FHHe), hipertriglicéidemia, dislipidoproteínaemia primaria (familioquiloeremia tipo III), hipercolesterolemia familiar homocigota, retraso de la progresión de la aterosclerosis: prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** el rango posológico de SINLIP® es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual inicial es de 10-20 mg. SINLIP® puede administrarse en una sola toma en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas. La dosis de 40 mg de SINLIP® deberá emplearse únicamente en aquellos pacientes que no hayan alcanzado el nivel de C-LDL deseado con las dosis de 20 mg. Para ver posología específica de cada indicación ver prospecto completo. **CONTRAINDICACIONES:** SINLIP® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto, enfermedad hepática activa o con aumentos persistentes e inespaciales de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia: datos que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posteriormente las de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se le administra a una mujer embarazada o con posibilidad de embarazarse. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Efectos musculares/queléticos. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se informaron casos de miopatia y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulina. Estos pueden presentarse con cualquiera de las dosis, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la miopatia (por ej. edad >65 años, hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado, deficiencia renal). El riesgo de miopatia podrá verse incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, espasiv/ritonavir o alazavir/ritonavir y urofibrina. El tratamiento con SINLIP® deberá suspenderse si los niveles de creatinina sérica se elevan anormalmente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatia, y en aquellos que

presentan signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o prediagnósticos al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a miocardiopatía. Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (NMIM). Se deberá advertir a todos los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general e fiebre. Anormalidades y Control de las Enzimas Hepáticas: Se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y si ocurren signos o síntomas de injuria hepática. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informó de aumentos de las aminotransferasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]), en su mayoría fueron transitorios y se resolvieron o mejoraron durante la continuación de la terapéutica o después de una breve interrupción de la misma. También se informaron dos casos de ictericia, los cuales se resolvieron después de la suspensión de la terapéutica. SINLIP® deberá emplearse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y/o presenten antecedentes de enfermedad hepática crónica. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las aminotransferasas, constituye una contraindicación para el empleo de SINLIP®. Coadministración con Anticoagulantes Cumarínicos: Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con SINLIP® debido a la potenciación de los anticoagulantes cumarínicos en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. Se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con SINLIP® y con suficiente frecuencia durante los primeros etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN. Proteinuria y Hematuria: Se informó que los pacientes tratados con rosuvastatina presentaban hematuria micropscópica y proteinuria leve en fase asintomática. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que reciben 40 mg en comparación con dosis más bajas, si bien fueron generalmente transitorios y no se vieron asociados con un empeoramiento de la función renal. Se desconoce la significación clínica de este hallazgo. Efectos Endocrinos: Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se informaron aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucemia en ayunas. Si bien los estudios clínicos demostraron que rosuvastatina administrada en monoterapia no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni daña la reserva suprarrenal, se deberá tener precaución cuando se coadministre SINLIP® con agentes que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como el ketoconazol, la espirolactona y la orlistatina. REACCIONES ADVERSAS en estudios clínicos controlados las reacciones adversas que más llevaron a la suspensión prematura de la terapéutica fueron náusea, dolor abdominal y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas (incidencia  $\geq 2\%$ ) fueron: cefalea, migraja, dolor abdominal, astenia, náuseas, artralgia, mareos, creatinina-cinemia sanguínea elevada, ALT  $>3$  veces el límite superior del rango normal. PRESENTACIONES: SINLIP® 5, 10 y 20: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. SINLIP® 40: envase con 30 comprimidos recubiertos. GADOCOR® S.A. Barvén 429 - C1414CUJ - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9632. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gadocor.com](http://www.gadocor.com) o Facta de última revisión AHMAT Oct-2014.

**GADOCOR® 5 - 10** comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido contiene nebivolol clohidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Hipertensión: Adultos: La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día y puede ser tomada durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1-2 semanas de tratamiento y en algunos casos, se alcanza el efecto óptimo tras 4 semanas de tratamiento. Combinación con otros agentes antihipertensivos: Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, observándose hasta la fecha un efecto antihipertensivo adicional sólo combinando nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12.5 - 25 mg, insuficiencia cardíaca crónica: El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, en insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas, debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. La dosis de otros medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antiagregantes de la angiotensina II, debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Gadacor®. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a 14 días o 28 días o 6 semanas de la siguiente manera: Iniciar con 2,5 mg de nebivolol, incrementando a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, continuando con 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día, siendo esta última la dosis máxima recomendada. Tanto el inicio de tratamiento como cada ajuste de dosis deberán ser supervisados por un médico experimentado, al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable. La aparición de ciertos acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que estos reciban la dosis máxima recomendada. De ser necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se crea conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente de ser necesario (en caso de hipertensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular). No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado. En pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a 5 mg. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Gadacor® en estos pacientes está contraindicado. Niños: No se requiere ajuste de dosis en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. En pacientes mayores de 65 años y que reciben tratamiento para hipertensión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario se puede incrementar la dosis a 5 mg. En mayores de 75 años, dada la limitada experiencia en estos pacientes, se debe administrar con precaución y monitorizar en forma continua. Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto. Síncopa cardiogénica, insuficiencia cardíaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren tratamiento intravenoso con diuréticos. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, Gadacor® está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo sinusal; Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (en marcapasos); Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia); Hipertensión presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg. Alteraciones graves de la circulación periférica. Antecedentes de asma bronquial y broncoespasmo. Feocromocitoma no tratado. Acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Las advertencias y precauciones, que se detallan a continuación, son aplicables a los beta-bloqueantes en general. Anestesia: Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adérgico al menos 24 horas antes. Certos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución. Frente a reacciones vasales, se puede proteger al paciente, mediante la administración intravenosa de atropina. **Cardiovasculares:** Los Beta-bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, o menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular y la interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. El tratamiento con antagonistas beta-adérgicos en pacientes con cardiopatía isquémica, debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. En el caso de ser necesario, el tratamiento de reemplazo debe iniciarse concurrentemente, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Se debe reducir la dosis de los beta-bloqueantes, si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minutón en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que estos pueden inducir bradicardia. Empleo con precaución debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción, en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor  $\alpha_1$ , en pacientes con angina de Prinzmetal, los beta-bloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina; a un agravamiento de las alteraciones de la conducción cardíaca, en pacientes con síndrome de enfermedad de Raynaud, oxidación intravital; Metabólicos/Endocrinos: Gadacor® no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, aunque se debe tener precaución en estos pacientes, ya que nebivolol puede agravarse ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). En los pacientes con hipertrofia, los beta-bloqueantes pueden agravarse los síntomas de taquicardia y





# Evolucionar..

Para mejorar la calidad de vida



# Eplerona<sup>®</sup>

eplerenona 25/50 mg

LA EVOLUCIÓN EN EL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA

- Eficacia antihipertensiva sola o junto a otros antihipertensivos.<sup>1</sup>
- Mejora la función endotelial en pacientes con hipertensión.<sup>2</sup>
- Reducción significativa de la mortalidad e internación en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) leve e IC post IAM.<sup>3,4</sup>
- Perfil de tolerabilidad superior a la espironolactona con menor incidencia de efectos adversos sexuales.<sup>5</sup>

**PRESENTACIONES:**

Envases con 30 comprimidos recubiertos, conteniendo 25 mg de eplerenona.

Envases con 30 comprimidos recubiertos, conteniendo 50 mg de eplerenona.



1. Krum H, Nolly H, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002 Aug;40(2):117-23. 2. Fejerman N, et al. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits f1ho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Feb;91(2):289-97. 3. Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jun 6;364(11):11-21. 4. Pitt B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. 5. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008 Apr;31(4):153-8.



Para poder superar  
las metas Ud. requiere

# SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 - 40 mg

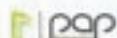
## Potencia Hipolipemiente

- La estatina más potente <sup>1</sup>
- Mayor número de pacientes logran alcanzar las metas de LDL-C < 100 mg/dl <sup>2</sup>
- Logra un aumento del 14.7% del HDL-C <sup>3</sup>
- Reduce en un 44% la incidencia del primer evento cardiovascular mayor <sup>4</sup>
- Reduce en un 48% el riesgo relativo de accidente cerebrovascular <sup>4</sup>



**PRESENTACIONES:**

Sinlip® 5, 10 y 20 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
Sinlip® 40 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos.



1: Adaptado de Inoué W y cols. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007 May;82(5):541-50. 2: Brjunić A. Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises?. *Angiology* 2008 Apr-May; 59(2 Suppl):625-45. 3: Wuori SE y cols. Effect of a very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556-65. 4: Ridker PM y cols. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; Nov 20; 359(21):2995-3007.

NUEVO

# Gadocor®

Nebivolol 5 - 10 mg

SELECTIVO Y VASODILATADOR<sup>1</sup>



- Brinda un eficaz control de la presión arterial en el paciente hipertenso<sup>2</sup>
- Permite ser utilizado con seguridad en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico<sup>3</sup>
- Preserva la función eréctil<sup>4</sup>
- Está indicado en pacientes con EPOC<sup>5</sup>
- No interfiere en el desarrollo de la actividad física del paciente<sup>6</sup>

**Gadocor®** permite que cada parte contenga la dosis correspondiente debido al diseño de sus comprimidos birranurados

DOSIS 1,25 mg  
Comprimido birranurado en cuartos

4 cuartos de 1,25 mg cada uno, presionando una vez en el centro del comprimido



5 mg x 30 comprimidos birranurados

DOSIS 2,5 mg  
Comprimido birranurado en mitades

2 mitades de 2,5 mg cada una, presionando en los bordes del comprimido con ambos índices



10 mg x 30 comprimidos ranurados



1. Cheng JK. Nebivolol, a third-generation beta-blocker for hypertension. Clin Ther 2008;31:447-62. 2. Weiss AG, Saunders J, Greenhouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I-II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled, monotherapy trials. Clin Ther 2011; 33: 1150-1161. 3. Aguiló-Ruiz E, Rosado D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenergic antagonist with unique characteristics. Drugs 2007; 67(10): 1507-1517. 4. Merello A, et al. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. Curr Hypertens Rev 2012; 14:209-210. 5. Warburton C, Rosenthal T. The use of beta-blockers (nebivolol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Clin Soc Mex 2012; 96: 119-124. 6. Papanicolaou AG, Papanicolaou F, et al. Effects of nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomized placebo-controlled study. Hellas J Cardiol 2003; May-Jun;4(2): 158-207.

605570 CMB 316-10