

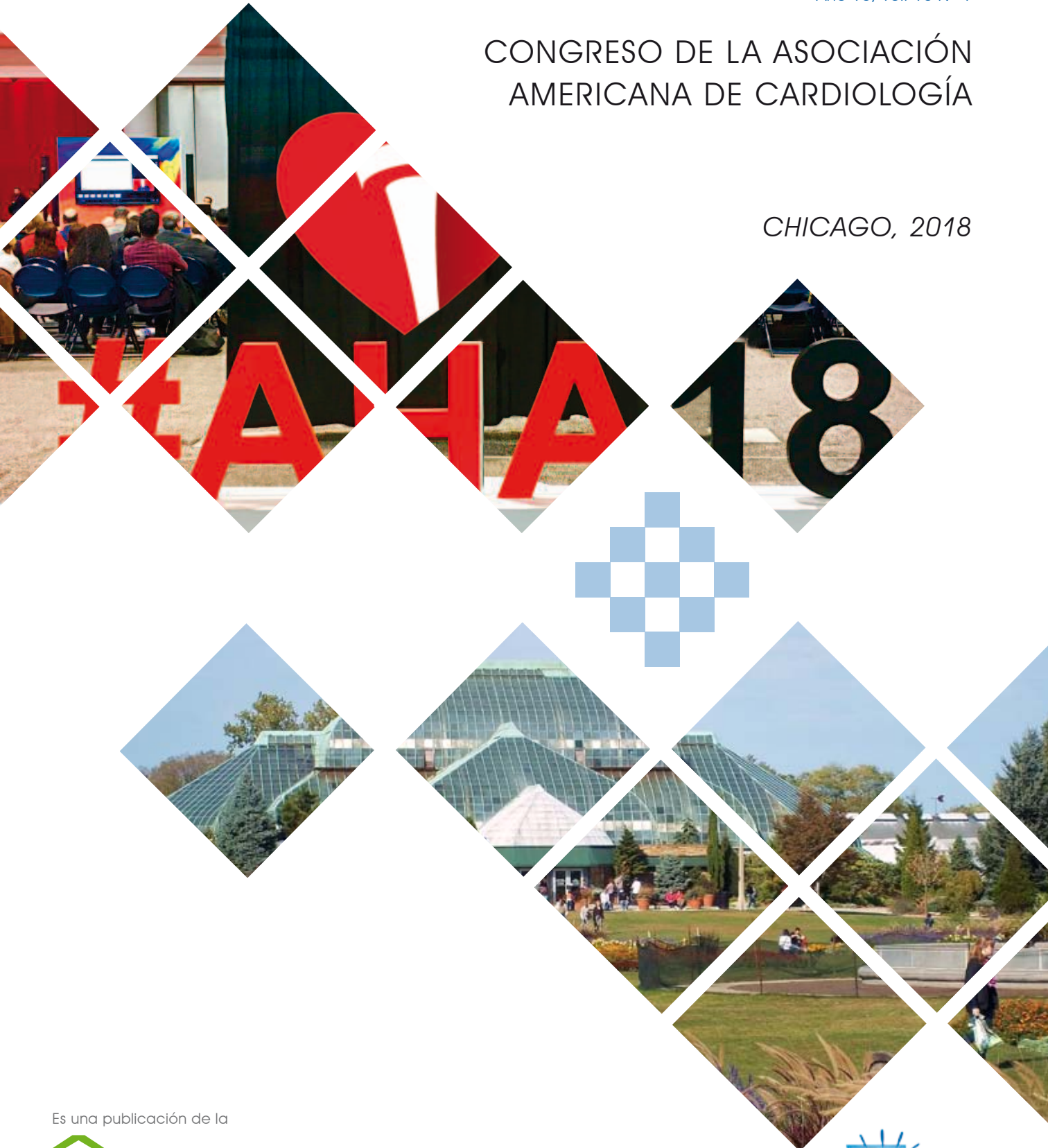
QUID NOVI?

COLECCIÓN

Año 10, Vol. 10 Nº 1

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN
AMERICANA DE CARDIOLOGÍA

CHICAGO, 2018



Es una publicación de la



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



GADOR EN
CARDIOLOGÍA.

Gadocor®

Nebivolol 5 - 10 mg

SELECTIVO Y VASODILATADOR¹



- Brinda un **eficaz control** de la **presión arterial** en el **paciente hipertenso²**
- Permite ser utilizado con **seguridad** en **pacientes diabéticos o con síndrome metabólico³**
- Preserva la función eréctil⁴**
- Está **indicado** en **pacientes con EPOC⁵**
- No interfiere** en el desarrollo de la **actividad física** del paciente⁶

Gadocor® permite que cada parte contenga la dosis correspondiente debido al diseño de sus comprimidos birranurados de 5 mg



PRESENTACIONES:
5 mg x 30 comprimidos birranurados
10 mg x 30 comprimidos ranurados



Gador 
Al Cuidado de la Vida

Para más información sobre GADOCOR® visite www.gador.com.ar

1. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. Clin Ther 2009;31:447-62. 2. Weiss RJ, Saunders E, Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage HI hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. Clin Ther 2011; 33: 1150-1161. 3. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs. 2007;67(8):1097-107. 4. Manolis A et al. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. Curr Hypertens Rep 2012; 14:285-292. 5. Martinic C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Chir Soc Med Nat Basi. 2012 Jan-Mar;116(1):218-21. 6. Patrianakos AP, Parthenakis FI, et al. Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaeic dilated cardiomyopathy. A randomised placebo-controlled study. Hellenic J Cardiol. 2009 May-Jun;46(3):199-207.

Congreso de la Asociación Americana de Cardiología Chicago, 2018



Dr. Guillermo Fábregues
Director Científico
Médico cardiólogo
de la Fundación Favalaro
Expresidente de la Sociedad
Argentina de Cardiología
Ciudad de Buenos Aires,
Argentina

Introducción

En esta oportunidad, el Congreso de la Asociación Americana de Cardiología se llevó a cabo en la ciudad de Chicago. La belleza de su arquitectura, sumada a la interminable oferta de actividades para realizar, garantizan que esta ciudad sea uno de los destinos favoritos en el mundo. Este año se congregaron cerca de 16 000 participantes de todo el mundo, se desarrollaron 800 sesiones, 5000 presentaciones y se presentaron 4000 resúmenes de trabajos de investigación. Aquí seleccionamos los más relevantes de estos 3 días, divididos por unidades temáticas.

Unidad temática I: Enfermedad coronaria

Yoga-CaRe: Efectividad de un sistema de rehabilitación que incluya yoga en pacientes con infarto agudo de miocardio.

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de la rehabilitación cardíaca basada en la utilización de yoga, con la atención estándar en pacientes posinfarto de miocardio. El punto final primario fue el compuesto de muerte, infarto de agudo miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV). A su vez, se analizaron las internaciones cardíacas de emergencia y la calidad de vida, a las 12 semanas. El estudio se realizó en 24 centros de la India y tuvo una duración de 50 meses. Se aleatorizaron 3959 participantes dentro de los 14 días posteriores a un IAM.

Los resultados mostraron que no hubo diferencias en el punto final primario (6.7% vs. 7.3%, $p = 0.33$). Los componentes de los resultados principales fueron numéricamente menos en el grupo de yoga, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Las hospitalizaciones por causas cardiovasculares de emergencia no se redujeron significativamente en el grupo de yoga (2.4% vs. 3.0%, $p = 0.26$), pero la calidad de vida mejoró en comparación con el estándar (cambio promedio en el puntaje de EQ-5D 10.7 vs. 9.2, $p = 0.002$), así como se acortó el tiempo hasta el retorno a las actividades diarias. En conclusión, la rehabilitación basada en yoga no demostró superioridad, pero la mejoría de la calidad de vida observada y el menor tiempo hasta el reinicio de las actividades de la vida diaria puede servir como hipótesis para nuevos ensayos.

PRINCESS: Enfriamiento intraparo en el período prehospitalario.

El uso de un método de enfriamiento en pacientes que han presentado un paro cardiorrespiratorio ha presentado resultados discutidos. Los investigadores evaluaron un nuevo método de enfriamiento mediante evaporación transnasal (ET) para su aplicación en pacientes que presentan un paro cardíaco fuera del hospital.

Para esto, se incluyeron 677 pacientes con paro cardíaco extrahospitalario que fueron aleatorizados a ET frente a la atención estándar. El punto final primario de supervivencia con un desempeño neurológico aceptable (grados 1 o 2 de la escala neurológica *Cerebral Performance Categories*) fue de 16.6% en el grupo de intervención vs. 13.5% en el grupo de atención estándar ($p = 0.26$). En el subgrupo de pacientes con paro cardíaco que presentaron fibrilación ventricular se verificó el mejor efecto del enfriamiento temprano, con una recuperación neurológica completa significativamente mejorada, 32.6% frente a 20% ($p = 0.02$). A su vez, se halló que el beneficio aumentaba cuanto antes se iniciaba la terapéutica. El análisis de seguridad comprobó ausencia de impacto hemodinámico con el enfriamiento o lesiones locales significativas.

En conclusión, el estudio mostró que el nuevo dispositivo de enfriamiento aplicado en pacientes con paro cardiorrespiratorio en la fase extrahospitalaria, resultó seguro y factible. Sin embargo, la estrategia no impactó en la supervivencia, con buena recuperación neurológica de los pacientes. El hallazgo del beneficio en el subgrupo que se presentó con fibrilación ventricular podría servir para la realización de un trabajo que solo incluya a dichos pacientes.



Neuroprotect post-CA trial: Abordaje hemodinámico guiado de pacientes con coma posparo.

El abordaje hemodinámico de los pacientes en coma posparo cardiopulmonar carece de estudios sólidos que justifiquen recomendaciones. En este trabajo, los investigadores buscaron probar si la optimización hemodinámica dirigida temprana buscando una presión arterial (PA) media más alta (85 a 100 mm Hg) podría ser superior al enfoque estándar (superior a los 65 mm Hg), durante las primeras 36 horas después de la admisión hospitalaria.

Se incluyeron 112 pacientes sobrevivientes de un paro cardíaco extrahospitalario que estaban en coma en el ingreso hospitalario, que fueron asignados aleatoriamente a lograr una PA media de 85 a 100 mm Hg o a la estrategia terapéutica convencional. El punto final primario fue la mejoría de la neuroprotección, puesta de manifiesto por la reducción del daño medido por resonancia magnética cerebral. El punto final secundario fue la valoración del estado neurológico medido por la escala *Cerebral Performance Categories* (CPC). La media de edad de la población incluida fue de 64 años, con 40% de hombres; la PA media al ingreso fue de 87 mm Hg. En la evolución, el grupo de intervención presentó valores de PA media de aproximadamente 85 mm Hg, frente a 70 mm Hg en el grupo control ($p = 0.01$), a expensas de mayor utilización de vasoactivos. La perfusión cerebral medida fue superior en el grupo de intervención que en el grupo control. Sin embargo, no redujo la extensión del daño cerebral anóxico medido por resonancia magnética cerebral o el resultado funcional, medido por la escala CPC al alta.

T-TIME: Dosis bajas de alteplasa como terapia adyuvante en la angioplastia primaria.

La angioplastia primaria es la estrategia recomendada para el tratamiento de los pacientes con IAM. Sin embargo, existe un grado de daño microvascular asociado, producto de la embolización distal o la ausencia de beneficio sobre la lesión microvascular. La hipótesis de los investigadores fue que la utilización adyuvante de trombolíticos en dosis bajas podría ser beneficiosa para reducir el daño microvascular asociado. El estudio se propuso evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de dosis bajas de alteplasa para reducir la obstrucción microvascular en pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria (ICPP).

Los pacientes fueron aleatorizados, en una proporción 1:1:1, a alteplasa 10 mg ($n = 144$), alteplasa 20 mg ($n = 145$) o placebo ($n = 151$). El fármaco se administró como infusión intracoronaria manual durante 5 a 10 minutos luego del cruce de la lesión con una cuerda y antes de la implantación del *stent*. La media de edad fue de 60.5 años, el 85% de los pacientes era de sexo masculino y el 44% presentaba IAM anteriores.

El resultado principal, la cantidad de obstrucción microvascular, medida en porcentaje de la masa del ventrículo izquierdo, fue de 2.3% para placebo, 2.6% para alteplasa 10 mg y 3.5% para alteplasa 20 mg ($p = 0.28$). Como resultados secundarios se evaluó el área bajo la curva de troponina, que fue más alta para ambas dosis de alteplasa, en comparación con placebo. Como puntos de seguridad no se hallaron diferencias en las hemorragias graves (Figura 1).

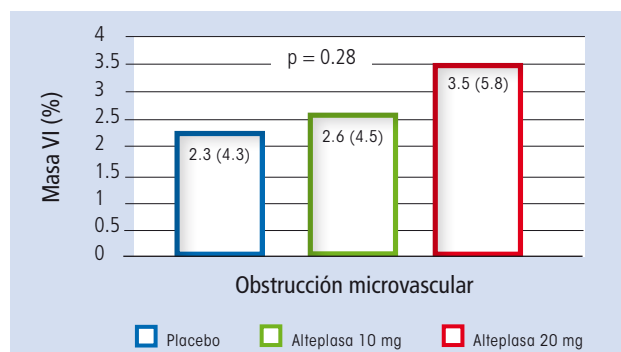


Figura 1. Diferencias en el porcentaje de masa con obstrucción microvascular entre placebo y las distintas concentraciones de alteplasa.

VI, ventrículo izquierdo.

En conclusión, los resultados de este ensayo indican que la administración de alteplasa en dosis bajas en el momento de la angioplastia primaria no logró reducir el daño microvascular.

EARLY: Momento de la intervención percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que no reciben pretratamiento con inhibidores P2Y12.

El mejor momento para la realización de una coronariografía en pacientes que cursan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) no está claro aún. Los estudios que probaron distintas estrategias temporales tuvieron en común que, en todos los casos, los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de los receptores P2Y12 antes de la coronariografía. Este tipo de pretratamiento es cada vez menos utilizado en la práctica diaria, por lo que los investigadores se preguntaron si en este nuevo escenario una estrategia precoz podría ser beneficiosa.

Para esto, incluyeron 709 pacientes con SCASEST con riesgo isquémico moderado o alto según la escala del estudio GRACE, que no recibieran pretratamiento con inhibidores P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel), y fueron aleatorizados a una cinecoronariografía dentro de las 2 horas del evento, frente a una diferida entre las 12 y las 72 horas. La media de edad fue

de 65 años y el seguimiento, de 30 días. La mediana de tiempo hasta la cinecoronariografía fue de 0 horas (0-1) en el enfoque precoz vs. 18 horas (12-23) en el diferido.

El punto final primario de muerte cardiovascular o isquemia recurrente a los 30 días fue de 4.4% en el grupo de tratamiento precoz, frente a 21.3% en el grupo de enfoque diferido ($p < 0.001$) (Figura 2).

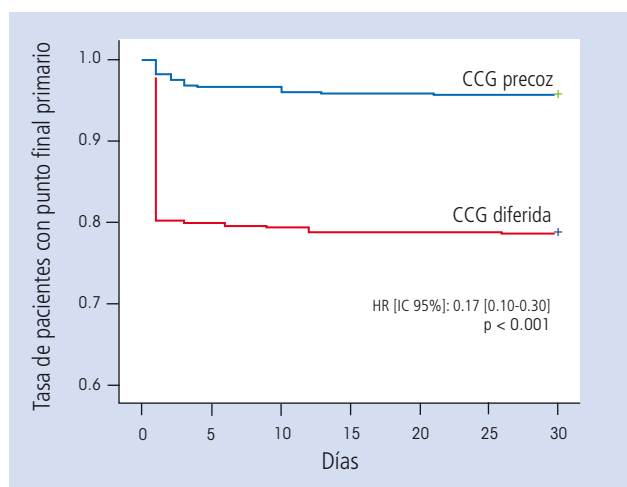


Figura 2. Cinecoronariografía (CCG) precoz frente a la diferida.
HR, hazard ratio.

No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular (0.6% vs. 1.1%, $p = 0.69$) o el reinfarcto (1.2% vs. 0.8%, $p = 0.72$) y sí en la isquemia recurrente sintomática: 4.1% frente a 20.7%, $p < 0.001$. En relación con la seguridad, el sangrado ≥ 3 , según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding* (BARC) no resultó diferente (0.3% vs. 0.8%, $p = 0.62$). La estadía resultó más corta en el grupo de tratamiento precoz (3.6 días vs. 3.8 días, $p = 0.046$).

Los resultados de este ensayo muestran que una estrategia invasiva muy temprana es superior a una estrategia invasiva retrasada, a expensas de una reducción de la isquemia recurrente entre los pacientes que presentan un SCASEST de riesgo intermedio a alto y no pretratados con inhibidores de P2Y12.

Door to Unload (DTU) Trial: Reducción mecánica de la precarga y poscarga con dispositivo de asistencia antes de la reperfusión coronaria. Existe una serie de estudios efectuados en animales que muestran que la descarga mecánica del ventrículo izquierdo (VI) antes de la reperfusión podría reducir el tamaño del infarcto. Se estima que la reperfusión realizada con presiones de llenado menores en el

VI podría reducir la lesión por reperfusión que ocurre durante la angioplastia. En este caso, se presentaron los resultados del primer estudio piloto que prueba si la descarga del VI con reperfusión diferida podría ser útil en los seres humanos. Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de 50 pacientes con IAMCEST anterior, que fueron asignados aleatoriamente a una reperfusión inmediatamente posterior a la descarga del VI utilizando un dispositivo de asistencia circulatoria (grupo U-IR) vs. una reperfusión diferida después de 30 minutos de descarga (grupo U-DR). El resultado de seguridad fue una combinación de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE [*major adverse cardiac and cerebrovascular events*]) a los 30 días. Los parámetros de eficacia incluyeron la evaluación del tamaño del infarcto utilizando imágenes de resonancia magnética cardíaca. Las tasas de MACCE no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos U-IR y U-DR (8% vs. 12%, respectivamente, $p = 0.99$). El retraso en la reperfusión en el grupo U-DR no afectó el tamaño medio del infarcto de 30 días, medido como porcentaje de la masa del VI ($15 \pm 12\%$ vs. $13 \pm 11\%$, U-IR vs. U-DR, $p = 0.53$).

En conclusión, el estudio muestra que la descarga del VI utilizando el dispositivo de asistencia circulatoria, con un retraso de 30 minutos antes de la reperfusión, es factible en pacientes con IAMCEST anterior. Este ensayo piloto no identificó señales de seguridad prohibitivas que impidieran proceder a un estudio fundamental (*pivotal*) más amplio de la descarga del VI antes de la reperfusión. Se requiere un ensayo fundamental con la potencia adecuada que compare la descarga del VI antes de la reperfusión con el estándar de tratamiento actual.

FREEDOM Follow-On Study: Seguimiento a largo plazo de pacientes con revascularización de múltiples vasos. Los resultados publicados del estudio FREEDOM compararon una estrategia de revascularización quirúrgica (CRM) frente a una percutánea (ATC) con *stents* liberadores de drogas de primera generación, en pacientes diabéticos con un seguimiento a cinco años. En esta oportunidad, se presentaron los resultados que incluyeron a los pacientes que contaban con seguimiento a 10 años. Se obtuvieron los datos de 943 de los 1900 pacientes con diabetes y enfermedad coronaria de múltiples vasos, en 25 de los 140 centros que participaron en el FREEDOM, que comparó ATC con CRM. La mediana de seguimiento en este subgrupo más pequeño fue de 7.5 años. Los resultados mostraron una tasa de mortalidad por todas las causas significativamente más alta en el grupo de ATC, en comparación con el grupo de CRM (23.7% vs. 18.7%), además de mayor tasa de IAM no fatal. En conclusión, a pesar de las limitaciones que presentó el estudio, las diferencias a



favor de la cirugía en el escenario de pacientes diabéticos son significativas. Es importante aclarar que la angioplastia se hizo con *stents* farmacológicos de primera generación, resultados que podrían ser mejorados con las nuevas tecnologías de *stents*.

TiCAB: Ticagrelor versus aspirina en pacientes en la poscirugía coronaria. Se informó que la permeabilidad de los puentes realizados en una cirugía de revascularización miocárdica puede estar influenciada por la potencia antiagregante utilizada. En este caso, se buscó evaluar si la utilización de ticagrelor como monoterapia podría ser superior a la de aspirina como monoterapia en pacientes operados. Para esto se aleatorizaron 931 pacientes a aspirina 100 mg/día y 928 a ticagrelor 90 mg cada 12 horas. Los pacientes debían ser ≥ 18 años, con CRM por enfermedad de tres vasos, lesión de tronco o enfermedad de dos vasos con disfunción sistólica del VI.

El estudio fue interrumpido precozmente debido a la falta de fondos para continuar, así como cierta información de seguridad que sugería su finalización. El seguimiento final fue de un año, los pacientes tuvieron una media de edad de 67 años y un 36% de ellos era diabético. El punto final primario, un combinado de muerte cardiovascular, IAM, ACV o revascularización, se produjo en el 9.7% del grupo de ticagrelor, en comparación con el 8.2% del grupo de aspirina ($p = 0.27$). Los resultados fueron similares en todos los subgrupos evaluados. En relación con la seguridad, las hemorragias graves no resultaron diferentes (3.7% en el grupo de ticagrelor vs. 3.2% en el grupo de aspirina, $p = 0.53$). En conclusión, este estudio mostró que, en pacientes sometidos a CRM, el uso de monoterapia con ticagrelor no redujo los eventos cardíacos adversos graves, en comparación con la monoterapia con aspirina.

ISARTEST 4: Seguimiento a 10 años de pacientes con angioplastia coronaria con stent liberador de fármacos, con polímero biodegradable o sin este. En las últimas décadas se han desarrollado nuevas tecnologías en relación con los *stents* coronarios. Los *stents* liberadores de drogas de segunda generación tienen menor tasa de reintervención por restenosis que los convencionales, así como los *stents* con polímero reabsorbibles, también liberadores de drogas. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y seguridad de los *stents* liberadores de sirolimús basados en polímeros biodegradables (BP-SES) frente a los *stents* liberadores de everolimús de segunda generación basados en polímeros permanentes (PP-EES) versus los *stents* permanentes de primera generación liberadores de sirolimús (PP-SES), a los 10 años de seguimiento. Se aleatorizaron 2603 pacientes al tratamiento con BP-SES, PP-EES o PP-SES. El punto final primario fue el compuesto de

muerte, IAM o revascularización de la lesión tratada. El punto final secundario fue la trombosis del *stent*. El 83% de los pacientes del estudio fue seguido durante 10 años. La incidencia a 10 años de un evento cardíaco adverso grave (BPSES 47.7% vs. PP-EES 46.0% vs. PP-SES 54.9%, $p = 0.003$) y la mortalidad (BP-SES 31.8% vs. PP-EES 30.3% vs. PP-SES 37.2%, $p = 0.02$) fueron diferentes entre los grupos. La trombosis posible o definitiva *intrastent* no fue significativamente diferente entre los grupos (BP-SES 1.8% vs. PP-EES 2.5% vs. PP-SES 3.7%, $p = 0.09$). La trombosis definitiva del *stent* fue significativamente diferente entre los grupos (BP-SES 1.1% vs. PP-EES 0.8% vs. PP-SES 2.4%, $p = 0.03$) (Figura 3). En conclusión, el estudio mostró que, a largo plazo, los *stents* BP-SES y PP-EES mostraron resultados clínicos comparables y ambos superiores a los PP-SES. A su vez, los PP-SES tuvieron tasas más altas de trombosis definitiva del *stent*.

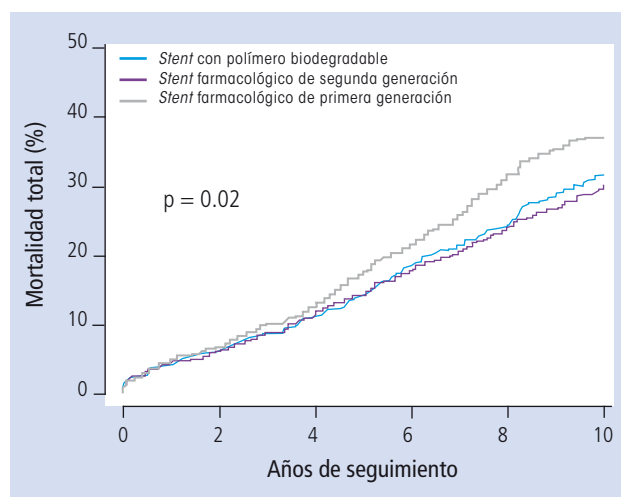


Figura 3. Mortalidad a largo plazo con los tres tipos de *stents*.

Unidad temática II: Prevención

REDUCE-IT: Uso de ácido eicosapentaenoico. En este estudio se evaluó el impacto de la utilización del ácido eicosapentaenoico (EPA), una forma de ácido graso poliinsaturado, en dosis de 2 g cada 12 horas por vía oral. Para esto se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo que incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes y otros

factores de riesgo, que habían recibido tratamiento con estatinas y que tenían un nivel de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl y un nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) entre 41 y 100 mg/dl. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, revascularización coronaria o angina inestable. Se incluyeron 8179 pacientes que fueron seguidos durante una mediana de 4.9 años. El punto final primario sucedió en el 17.2% de los pacientes en el grupo de EPA, en comparación con el 22% de los del grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.75; intervalo de confianza del 95%: 0.68 a 0.83; $p < 0.001$) (Figura 4).

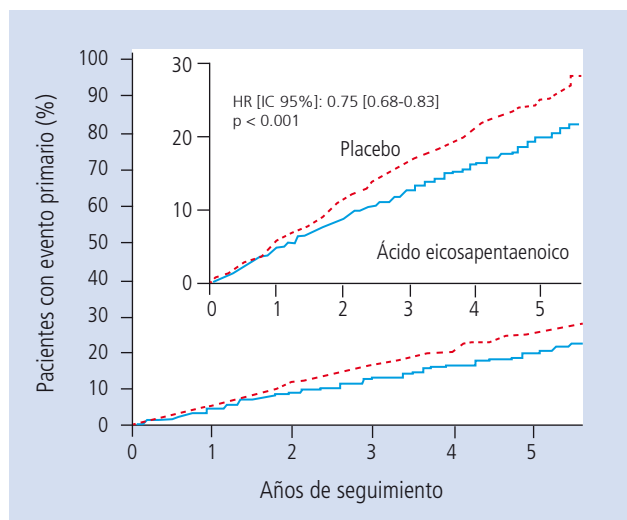


Figura 4. Efecto del ácido eicosapentaenoico sobre el punto final primario en comparación con placebo.

HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

El análisis de los puntos finales secundarios mostró una reducción significativa del IAM no fatal (5.8% vs. 8.1%), ACV no fatal (2.1% vs. 2.9%) y la tasa de mortalidad cardiovascular (4.3% frente a 5.2%, $p = 0.03$). En relación con los efectos adversos, se encontró mayor tasa de hospitalización por fibrilación o aleteo auricular en el grupo de tratamiento (3.1% vs. 2.1%, $p = 0.004$) y la tasa de edemas de miembros inferiores, con una tendencia a mayor hemorragia grave (2.7% de los pacientes en el grupo de EPA vs 2.1% en el grupo placebo, $p = 0.06$). Este estudio fue el primero que mostró un efecto sólido y beneficioso de la administración de una forma de ácido graso poliinsaturado. El impacto en la reducción de eventos graves, como el IAM, el ACV y la mortalidad, probablemente justifiquen su inclusión en las indicaciones de

pacientes con hipertrigliceridemia en prevención secundaria o primaria de alto riesgo.

EWTOPIA75: Ezetimibe para la prevención de eventos cardiovasculares.

El tratamiento de la dislipidemia en prevención primaria en pacientes mayores de 75 años no cuenta con estudios de grandes dimensiones que lo avalen, a diferencia de lo que ocurre con pacientes menores de esta edad. Los autores de este estudio evaluaron el beneficio del uso del ezetimibe para la prevención primaria en pacientes ancianos japoneses, con valores de LDLc ≥ 140 mg/dl y una característica adicional de alto riesgo. Los pacientes fueron aleatorizados, en una relación 1:1 en forma abierta, a ezetimibe 10 mg al día más consejo dietario ($n = 1716$) vs. consejo dietario solo ($n = 1695$). El punto final que se evaluó fue el compuesto de muerte cardíaca súbita, IAM, ACV o necesidad de revascularización. La media de edad de la población fue de 80.6 años, con un promedio de colesterol total de 245 mg/dl y de LDLc de 161 mg/dl. En el seguimiento, la media de LDLc en el grupo de ezetimibe fue de 120 mg/dl vs. 131.4 mg/dl en el grupo control ($p = 0.001$). Después de cinco años, el punto final primario se produjo en aproximadamente el 6% de los pacientes que recibían monoterapia con ezetimibe, frente a cerca del 10% en la atención habitual (34.1% de reducción del riesgo relativo, $p = 0.002$) (Figura 5). El análisis de los componentes de este combinado mostró una reducción relativa del 40% de los eventos cardíacos, sin diferencias en la mortalidad total o el ACV.

Los resultados de este ensayo indican que, en comparación con el consejo dietario solo, el uso de ezetimibe adicional para la prevención primaria redujo los eventos cardiovasculares, principalmente los eventos cardíacos, sin diferencias en la mortalidad por todas las causas.

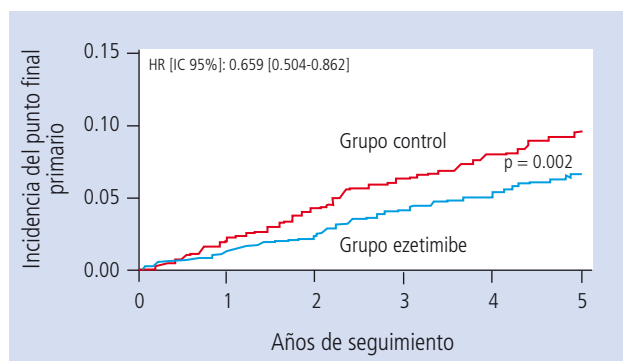


Figura 5. Diferencias entre ezetimibe y control en la incidencia del punto final primario.

HR, *hazard ratio*.



ODYSSEY OUTCOMES Economics Study: Análisis de rentabilidad del uso de alirocumab. El alto costo de los inhibidores PCSK9 es motivo de debate a nivel mundial. Es por ello que los autores del trabajo en el que se demostró el beneficio del alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES, decidieron realizar un análisis de rentabilidad. Para ello, tomaron los datos del costo grupal relacionado con el diagnóstico, basado en Medicare, y ajustaron las tarifas comerciales para los pacientes menores de 65 años.

El costo también se aplicó a la muerte cardiovascular y los eventos no fatales recurrentes, que incluyen IAM, ACV isquémico, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización. Los costos de seguimiento después de los eventos agudos no se incluyeron en el análisis. Además, los investigadores extrapolaron la probabilidad de supervivencia a largo plazo, la calidad de vida relacionada con la salud y el tratamiento en la población general por intención de tratar, así como en dos subgrupos separados (pacientes con valores basales de LDLc ≥ 100 mg/dl y sujetos con LDLc < 100 mg/dl).

Se determinó que un precio aproximado de 6319 dólares anuales o menos sería el precio al que el medicamento proporciona rentabilidad. Los resultados encontraron que cuanto más altos son los valores de LDLc iniciales en los pacientes, mayor parece ser el valor de alirocumab aceptable. En pacientes con valores de referencia de LDLc ≥ 100 mg/dl se aceptarían hasta 13 357 dólares anuales, frente a 2083 dólares anuales para la población con niveles de LDLc < 100 mg/dl (Figura 6).

Los investigadores manifestaron su deseo de que, en el futuro, sean estos análisis los que fijen el precio de las nuevas drogas y no específicamente el mercado.

DECLARE-TIMI 58: Efectos de la dapagliflozina para la reducción de los eventos cardiovasculares. La dapagliflozina pertenece a la familia de los inhibidores del receptor SGLT2, un cotransportador sodio-glucosa a nivel renal. Con su inhibición, el fármaco produce un aumento de la eliminación de glucosa a nivel urinario. Los investigadores probaron el beneficio de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o factores cardiovasculares de riesgo. Esta última inclusión representa una novedad para el grupo, ya que en ninguno de los trabajos previos se habían incluido pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida. Para llevar a cabo el estudio, se aleatorizaron pacientes a recibir 10 mg o 25 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día. El punto final primario de seguridad fue el compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal. A su vez, se analizaron otros compuestos como puntos de eficacia. Se trataron 7020 pacientes (tiempo medio de seguimiento de 3.1 años). La tasa del compuesto principal no tuvo diferencias significativas entre los grupos (8.8% en el grupo de dapagliflozina y 9.4% en el grupo placebo; $p = 0.17$). El combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca sí fue menor en el grupo de dapagliflozina (4.9% frente a 5.8%; HR = 0.83; $p = 0.005$), a expensas de una menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR = 0.73; IC 95%: 0.61 a 0.88) (Figura 7). A su vez, se analizó la progresión de la insuficiencia renal, con una tasa de este evento del 4.3% en el grupo de dapagliflozina y del 5.6% en el grupo placebo ($p = 0.001$). El análisis de eventos adversos mostró mayor tasa de cetoacidosis en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo (0.3% vs. 0.1%, $p = 0.02$), así como de infecciones genitales (0.9% vs. 0.1%, $p < 0.001$). No se halló, como en el estudio CANVAS, aumento de la tasa de amputaciones.

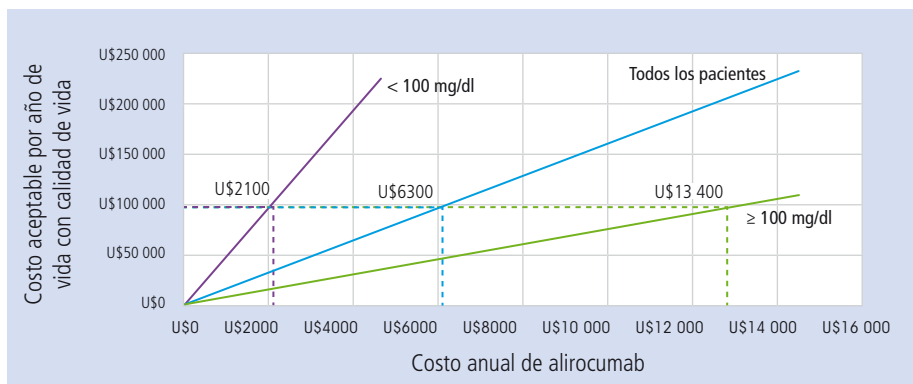


Figura 6. Costos aceptables del alirocumab de acuerdo al valor basal de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

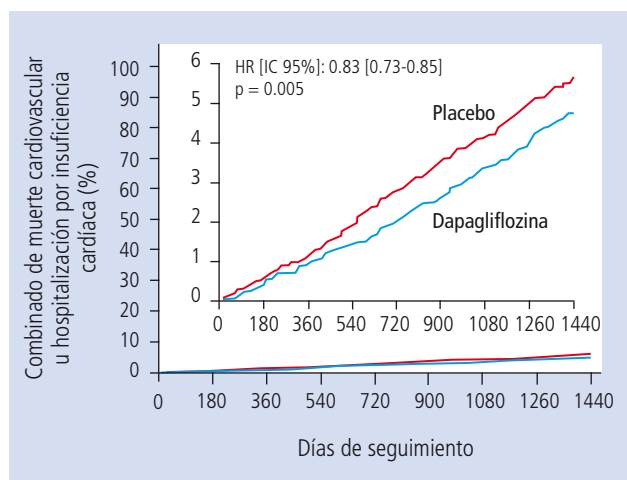


Figura 7. Diferencias entre la dapagliflozina y el placebo en el punto final combinado.

HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

En conclusión, el estudio mostró que, en pacientes con diabetes tipo 2 en prevención secundaria o con alto riesgo de eventos cardiovasculares, el uso de dapagliflozina se asoció principalmente con la reducción de la tasa de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, así como con la disminución de la progresión de la insuficiencia renal.

CIRT: Efecto del metotrexato para la prevención de eventos ateroscleróticos. Siguiendo con la hipótesis de la terapia antiinflamatoria para la reducción de eventos cardiovasculares, que mostró resultados positivos en el estudio CANTOS, los investigadores probaron la hipótesis del beneficio de la utilización de metotrexato en este escenario.

Los pacientes elegibles debían tener antecedente de IAM o enfermedad de múltiples vasos revascularizada. Se aleatorizaron, en una relación 1:1, a metotrexato en dosis bajas, 15 a 20 mg por semana ($n = 1716$) o placebo ($n = 1695$). El seguimiento se efectuó a cuatro años; los pacientes incluidos tuvieron una media de edad de 66 años, IAM previo en el 60.8% y diabetes en el 32%.

El punto final primario compuesto por un combinado de eventos cardíacos adversos graves (MACE [*major adverse cardiac events*]), no presentó diferencias entre ambos grupos (3.4% en ambos grupos, $p = 0.91$). El combinado de MACE, sumado a la angina inestable que requirió revascularización no planificada, fue del 4.1% en el grupo de metotrexato vs. 4.3% en el grupo placebo ($p = 0.67$). Tampoco se hallaron diferencias en la mortalidad por todas las causas (1.8% vs. 1.6%, $p = 0.32$), la hospitalización por insuficiencia cardíaca (0.95% frente a

1.06%, $p = 0.54$) o el nuevo IAM (2.3% vs. 2.3%, $p = 0.95$).

En relación con la seguridad, el metotrexato se asoció con aumento de las transaminasas y reducción del recuento de glóbulos blancos, hematocrito y niveles de hemoglobina. La incidencia de una nueva infección fue mayor en el grupo de metotrexato (62.4% vs. 56.0%, $p = 0.004$).

Debe destacarse que el tratamiento con metotrexato no afectó los niveles de interleuquina (IL) 1, IL-6 o proteína C-reactiva. En conclusión, el metotrexato en bajas dosis no demostró beneficios cardiovasculares. La explicación para las diferencias halladas con canakinumab en el estudio CANTOS podrían estar en la ausencia de modificación de los mediadores inflamatorios presuntamente involucrados en la inflamación aterosclerótica.

Unidad temática III: Insuficiencia cardíaca

TRED-HF: Retiro del tratamiento farmacológico en pacientes que mejoran su función con miocardiopatía dilatada.

La pregunta que se hicieron estos investigadores es si luego de la normalización de la función ventricular de pacientes con diagnóstico inicial de miocardiopatía dilatada era necesario continuar con la medicación inicial. Para evaluarlo, analizaron datos de 51 pacientes con diagnóstico previo de cardiomiopatía dilatada y posterior normalización, que recibían al menos un fármaco indicado por las guías. Los pacientes se aleatorizaron a retiro del tratamiento ($n = 25$) o continuar con este ($n = 26$). La media de edad de la población fue de 56 años y el 69% eran hombres. Los medicamentos involucrados fueron diuréticos de asa (12%), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (47%), betabloqueantes (88%) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina (100%). El punto final primario fue la recaída de la miocardiopatía dilatada, definida como una reducción en la fracción de eyección del VI en más del 10% y por debajo del 50%, aumento en el volumen de fin de diástole del VI en más del 10% y por encima del rango normal, aumento al doble en los valores de NT pro-BNP y hasta más de 400 ng/l o evidencia clínica de insuficiencia cardíaca. La terapia se reintrodujo de inmediato una vez que se cumplió el objetivo principal.

El punto final primario se cumplió en el 44% de los pacientes en el grupo de retiro de la medicación, en comparación con ninguno en el grupo control. Esta tasa estuvo representada por una caída en la fracción de eyección (en 11 de 25 pacientes) y un aumento en los biomarcadores durante un período de



seguimiento de 6 meses. En protocolo requería que, al final de la primera etapa, se retira la medicación en el grupo control, como estrategia de doble chequeo. Se observó una incidencia similar de insuficiencia cardíaca recurrente (9 de 25 pacientes) en el grupo control en el momento del cruce de una sola rama, por lo que el estudio se interrumpió por el riesgo para los pacientes de continuar con la suspensión de la medicación. En conclusión, el retiro de la medicación para disfunción ventricular luego de normalizada la función ventricular no es una estrategia segura para estos pacientes.

EMPA-HEART Cardiolink-6 Trial: Efectos de la empagliflozina en la función ventricular de pacientes con diabetes y enfermedad coronaria. La empagliflozina demostró beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio EMPA-REG. Mucho se ha discutido sobre los mecanismos involucrados en estos beneficios, por lo que los investigadores llevaron a cabo este trabajo con el fin de comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Se incluyeron pacientes diabéticos, con valores de hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ y $\leq 10\%$ dentro de los 3 meses de la visita de selección, y enfermedad coronaria (revascularización coronaria previa o IAM). Los pacientes se aleatorizaron a empagliflozina 10 mg al día (n = 49) o placebo (n = 48), con una duración del seguimiento de 6 meses. La media de edad de los pacientes fue de 63 años, el 93% fueron hombres, con un 94% de uso de metformina y 25% de insulina.

El punto final primario del cambio en el índice de masa del VI en la resonancia magnética cardíaca, desde el inicio hasta los 6 meses, para empagliflozina frente a placebo, fue de -2.6 g/m^2 frente a -0.01 g/m^2 (p = 0.01). A su vez, se puso de manifiesto un cambio en la PA sistólica (-7.9 mm Hg para empagliflozina vs. -0.7 mm Hg para placebo, p = 0.003), un cambio en la PA diastólica (-2.0 vs. 0.8 mm Hg , p = 0.22) y cambios en la fracción de eyección del VI (2.2% vs. -0.01% , p = 0.07).

Los resultados de este estudio muestran que la empagliflozina produce efectos beneficiosos en la remodelación del VI a los 6 meses en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria estable. Es importante recordar que la población incorporada tenía fracción de eyección superior al 50% y sin un historial claro de insuficiencia cardíaca.

PIONEER-HF Trial: Utilización de la combinación sacubitril-valsartán en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. El beneficio de la combinación sacubitril-valsartán fue demostrado en el estudio PARADIGM para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca en situación estable. La utilización de esta molécula en individuos con una reciente

internación por insuficiencia cardíaca aguda previa al alta, no ha sido estudiada hasta hoy. En este trabajo se busca evaluar la seguridad y eficacia de sacubitril-valsartán en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda.

Se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida que fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada en 129 centros en los EE.UU. Después de la estabilización hemodinámica, los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir sacubitril-valsartán (dosis objetivo, 97 mg de sacubitril con 103 mg de valsartán dos veces al día) o enalapril (dosis objetivo, 10 mg dos veces al día). El punto final primario de eficacia fue el cambio en el tiempo de la concentración del NT-proBNP a lo largo de las semanas 4 y 8. Se exploró, además, la efectividad clínica y los eventos adversos.

De los 881 pacientes aleatorizados, 440 fueron asignados para recibir sacubitril-valsartán y 441 para recibir enalapril. La reducción promedio en la concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo de sacubitril-valsartán que en el grupo de enalapril; la relación entre la media geométrica de los valores obtenidos en las semanas 4 y 8 y el valor de referencia fue de 0.53 en el grupo de sacubitril-valsartán, en comparación con 0.75 en el grupo de enalapril (variación porcentual, -46.7% frente a -25.3% , p < 0.001). La exploración de la eficacia mediante el combinado de muerte, internación por insuficiencia cardíaca, trasplante o necesidad de asistencia ventricular mostró una reducción en el grupo de sacubitril-valsartán, con un valor de 9.3% en el grupo de tratamiento frente a 16.8% en el grupo placebo (HR: 0.54; p = 0.001). El análisis por separado de los elementos de este compuesto mostró reducción significativa de las nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR: 0.56; p = 0.005).

En relación con la seguridad, las tasas de empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema no difirieron significativamente entre los 2 grupos. En conclusión, el estudio mostró que la combinación de sacubitril-valsartán, iniciada antes del alta de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, logra mayor reducción en la concentración de NT-proBNP que el tratamiento con enalapril. La exploración mostró una reducción significativa de la reinternación por insuficiencia cardíaca, con un buen perfil de seguridad.



Dr. Juan Pablo Costabel
Corresponsal exclusivo
Médico cardiólogo,
Jefe de Emergencias del Instituto Cardiovascular
de Buenos Aires (ICBA),
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿Sirven los Congresos y la evidencia que se presentan en ellos para tratar a nuestros pacientes? Obviamente que sí... ¿o tal vez no?

Muchos estudios fueron presentados en esta edición del Congreso de la *American Heart Association* (y resumidos en este número por el Dr. Costabel), de los cuales me referiré especialmente a tres: El REDUCE-IT, el DECLARE-TIMI 58 y el PIONEER-HF:

El estudio REDUCE-IT evaluó el impacto de la utilización del ácido eicosapentaenoico (EPA), en una dosis de 2 g cada 12 horas por vía oral; incluyó a 8179 pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y otros factores de riesgo, que recibían tratamiento con estatinas y tenían un nivel de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl y valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) entre 41 y 100 mg/dl. El criterio principal de valoración (compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable) ocurrió en el 17.2% de los pacientes en el grupo de EPA, en comparación con el 22% de los sujetos en el grupo placebo. El análisis de los criterios secundarios de valoración mostró una reducción significativa del IAM no fatal, el ACV no fatal y la tasa de mortalidad cardiovascular. En relación con los efectos adversos, se encontró mayor tasa de hospitalización por fibrilación o aleteo auricular en el grupo de tratamiento (3.1% vs. 2.1%, $p = 0.004$) y la tasa de edemas de miembros inferiores, con una tendencia a mayor hemorragia seria (2.7% de los pacientes en el grupo de EPA vs. 2.1% en el grupo placebo, $p = 0.06$).

Elegí este estudio por la sencilla razón de que los pacientes incluidos en este trabajo son los que vemos todos los días en nuestra práctica clínica: pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes, medicados con una estatina, con valores de LDLc por debajo de 100 mg/dl y niveles de triglicéridos aumentados. El agregado de este fármaco en las dosis utilizadas provocó una gran reducción de eventos como la mortalidad cardiovascular, el IAM y el ACV.

En el estudio DECLARE-TIMI 58 se analizó el efecto de la dapagliflozina sobre los eventos cardiovasculares, un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores del receptor SGLT2, un cotransportador de sodio-glucosa a nivel renal. Con su inhibición, la dapagliflozina produce un aumento de la eliminación de glucosa a nivel urinario. Se aleatorizaron 7020 pacientes para recibir 10 mg o 25 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día. El criterio principal de valoración de seguridad fue el compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal. La tasa del criterio compuesto primario no tuvo diferencias significativas entre los grupos (8.8% en el grupo de dapagliflozina y 9.4% en el grupo placebo; $p = 0.17$).

El combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca sí fue menor en el grupo de dapagliflozina (4.9% frente a 5.8%; HR = 0.83; $p = 0.005$), a expensas de una menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Este estudio tiene un sabor agri dulce, vaya la paradoja, porque no demostró beneficio en el criterio principal de valoración, como sí lo hizo el estudio EMPA-REG con empagliflozina (lo "agri"), pero sí produjo beneficio en la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (lo "dulce").

En el estudio PIONEER-HF se investigó la eficacia y utilidad de la combinación sabutril-valsartán (SV) en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, cosa que no ha sido estudiada hasta hoy. El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio en el tiempo de la concentración del NT-proBNP a lo largo de las semanas 4 y 8. Se exploró, además, la efectividad clínica y los eventos adversos. De los 881 pacientes que se aleatorizaron, 440 fueron asignados para recibir SV y 441 para recibir enalapril. La reducción promedio en la concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo de SV. El estudio mostró que la combinación de SV, iniciada antes del alta de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, logra mayor reducción en la concentración de NT-proBNP que el tratamiento con enalapril. Dos aspectos me parecen importantes para resaltar, el primero es que los pacientes recibieron el fármaco durante su internación, luego de haber sido compensados en el hospital; destaco esto porque la monitorización se pudo realizar con el paciente internado y fue dado de alta con esta, lo que hace mucho más probable la adhesión al tratamiento por parte del sujeto y menor la probabilidad de que durante el seguimiento el médico se lo cambie.

Pero el aspecto que más me impactó es que eran pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, que se internaron por descompensación de esta afección, y que la mitad de ellos no estuvieran medicados al ingreso, ya no con un inhibidor de neprilisina y un antagonista de los receptores de angiotensina, sino ni siquiera con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA2).

Este Congreso nos dejó muchas enseñanzas, pero lo mencionado anteriormente me parece lo más importante y merece una reflexión: que pacientes muy graves, con una enfermedad que tiene una mortalidad muy alta a corto plazo, no hayan estado medicados con un IECA o un ARA2, fármacos que demostraron hace varias décadas su eficacia en la reducción de la mortalidad en estos pacientes.

Guillermo Fábregues



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54 11) 4702 1011
comunicaciones@siic.com
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Anaheim 2017, 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) reproduce con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el 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.

GADOCOR® 5 - 10: comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido contiene nebivolol clorhidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión. Insuficiencia Cardíaca Crónica. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Hipertensión. Adultos: La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día y puede ser tomado 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, sin 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 antagonistas de la angiotensina II, debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con **GADOCOR®**. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a intervalos semanales o bisemanales de la siguiente manera: Iniciar con 1,25 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 éstos 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 hipotensión 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 μ 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 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 **GADOCOR®** en estos pacientes está contraindicado. Ancianos: 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 compuestos del producto. Shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, **GADOCOR®** está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo sinoauricular, Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia). Hipotensión (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 interrumpiera el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Ciertos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución. Frente a reacciones vagales, 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, a 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-adrenérgicos 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 concomitantemente, 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/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que éstos pueden inducir bradicardia. Emplear con precaución debido: al efecto negativo de los

betabloqueantes en el tiempo de conducción, en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado; a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa, 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 circulación periférica, en pacientes con síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente. Metabólicas/Endocrinas: **GADOCOR®** no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, aunque se debe tener precaución en estos pacientes, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). En los pacientes con hipertiroidismo, los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia y la supresión brusca de la medicación puede aumentar la sintomatología. Respiratorias: Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden incrementar la broncoconstricción. Otras precauciones: Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Sólo después de un estudio minucioso los pacientes con psoriasis podrán tomar beta-bloqueantes. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas, que figuran a continuación, se enumeran separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica debido a la diferente naturaleza de ambas enfermedades. Hipertensión Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se clasifican por órganos y sistemas y según su frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), ocasionales ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) y raras ($\leq 1/1.000$) y desconocidas. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: vértigo, cefalea, parestesia. Raras: síncope. Desconocidas: confusión, alucinaciones, psicosis. Trastornos oculares: Ocasionales: visión alterada. Desconocidas: sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol. Trastornos cardíacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. Trastornos vasculares: Ocasionales: hipotensión, claudicación intermitente. Desconocidas: extremidades frías/ciánóticas, fenómeno de Raynaud. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: disnea. Ocasionales: broncoespasmo. Trastornos gastrointestinales: Frecuente: estreñimiento, náuseas, diarrea. Ocasionales: vómitos, dispepsia, flatulencia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionales: prurito, rash eritematoso. Raras: agravamiento de la psoriasis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ocasionales: impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: edema, cansancio. Trastornos del sistema inmunitario: Desconocida: edema angioneurótico e hipersensibilidad. Insuficiencia cardíaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo. Otras descriptas, posiblemente relacionadas con nebivolol, son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, bloqueo auriculoventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: **GADOCOR®** 5 y 10: estuches conteniendo 30 comprimidos. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2015

OMECAP® 90. Cápsulas blandas. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada cápsula blanda contiene Ácidos Omega 3 esterios etílicos al 90% 1000 mg y excipientes respectivamente. ACCION TERAPEUTICA: Hipolipemiente. INDICACIONES: Hipertrigliceridemia, Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Tras infarto de miocardio: Una cápsula diaria. Hipertrigliceridemia: Tratamiento inicial de dos cápsulas diarias. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a cuatro cápsulas diarias. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a algún otro de sus excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Debido al aumento moderado del tiempo de hemorragia (con la dosis elevada, es decir, 4 cápsulas), debe monitorizarse a los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante y ha de ajustarse la dosis de anticoagulante en caso de ser necesario. El uso de este medicamento no excluye la necesidad de vigilancia, generalmente necesaria en esta clase de pacientes. Debe considerarse el aumento del tiempo de hemorragia en pacientes con un alto riesgo de hemorragia (a causa de traumatismo grave, cirugía, etc.). Se dispone únicamente de información limitada con respecto al uso en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de hipertrigliceridemia no se dispone de experiencia en cuanto a su combinación con fibratos. En pacientes con alteración hepática (en particular en los que reciban la dosis elevada, es decir, 4 cápsulas) es necesario una monitorización regular de la función hepática (AST y ALT). REACCIONES ADVERSAS: La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$); Raros ($>1/10000$, $<1/1000$); Muy raros ($>1/10000$), incluyendo notificaciones aisladas. Infecciones: Poco frecuentes: gastroenteritis. Trastornos del sistema inmunitario: Poco frecuentes: hipersensibilidad. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Raros: hiperglucemia. Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: mareo, disgeusia. Raros: cefalea. Trastornos vasculares: Muy raros: hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raros: sequedad nasal. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dispepsia, náusea. Poco frecuentes: dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, epigastralgia. Raros: dolor gastrointestinal. Muy raros: hemorragia gastrointestinal baja. Trastornos hepato-biliares: Raros: alteraciones hepáticas. Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Raros: acné, erupción pruriginosa. Muy raros: urticaria. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse

telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: **OMECAP®90**: envases con 30 cápsulas blandas. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2016.

SINLIP®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10, 20 y 40 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: hipolipemiente. INDICACIONES: hiperlipidemia y dislipidemia mixta, pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), hipertrigliceridemia, disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III), hipercolesterolemia familiar homocigótica, retraso de la progresión de la aterosclerosis, prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: 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 la 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 inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia: dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente las de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se la 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 Musculoesqueléticos. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. 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 miopatía (por ej. edad >65 años, hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado, disfunción renal). El riesgo de miopatía podrá verse incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ ritonavir y colchicina. El tratamiento con **SINLIP®** deberá suspenderse si los niveles de creatina-cinasa se elevan sensiblemente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía, y en aquellos que presenten signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis. Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM). Se deberá advertir a todos los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Anormalidades y Control de las Enzimas Hepáticas. Se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y si ocurren signos y 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 transitorias 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 presentan 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 las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN. Proteinuria y Hematuria. Se informó que los pacientes tratados con rosuvastatina presentaban hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que recibían 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 administrado 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 espironolactona y la cimetidina. REACCIONES ADVERSAS en estudios clínicos controlados las reacciones adversas que más llevaron a la suspensión prematura de la terapéutica fueron: mialgia, dolor abdominal y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas (incidencia $\geq 2\%$) fueron: cefalea, mialgia, dolor abdominal, astenia, náuseas, artralgia, mareos, creatinina-cinasa sanguínea elevada, ALT >3 veces el límite superior del rango normal. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: **SINLIP®** 5, 10 y 20: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. **SINLIP®** 40: envase con 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. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2014.

Para poder superar las metas Ud. requiere

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 • 10 • 20 • 40 mg

Potencia Hipolipemiante

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



PRESENTACIONES:

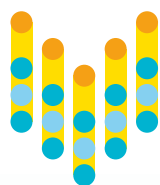
Sinlip® 5, 10 y 20 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Sinlip® 40 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos.



1: Insull W Jr, Ghali JK y col; 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):543-50. 2. Efthimiadis A; Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises? Angiology. 2008 Apr-May;59(2 Suppl):625-45. 3. Nissen SE y col. 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 col. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Eng J Med 2008, Nov 20: 359(21):2195-207.

90

AHORA SUS PACIENTES CUENTAN CON
LA MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE OMEGA 3 ⁽¹⁾



Omecap[®] 90

OMEGA 3 al 90%

Eficacia natural ⁽²⁾



Cada cápsula blanda de **OMECAP[®] 90**
contiene: Ácidos Omega 3 esteres
etílicos al 90%

PRESENTACIÓN

30
CÁPSULAS
BLANDAS



REFERENCIAS: 1. Prospecto de Omecap[®] 90. Fecha de última revisión de ANMAT Julio-2016. 2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354:447-55