

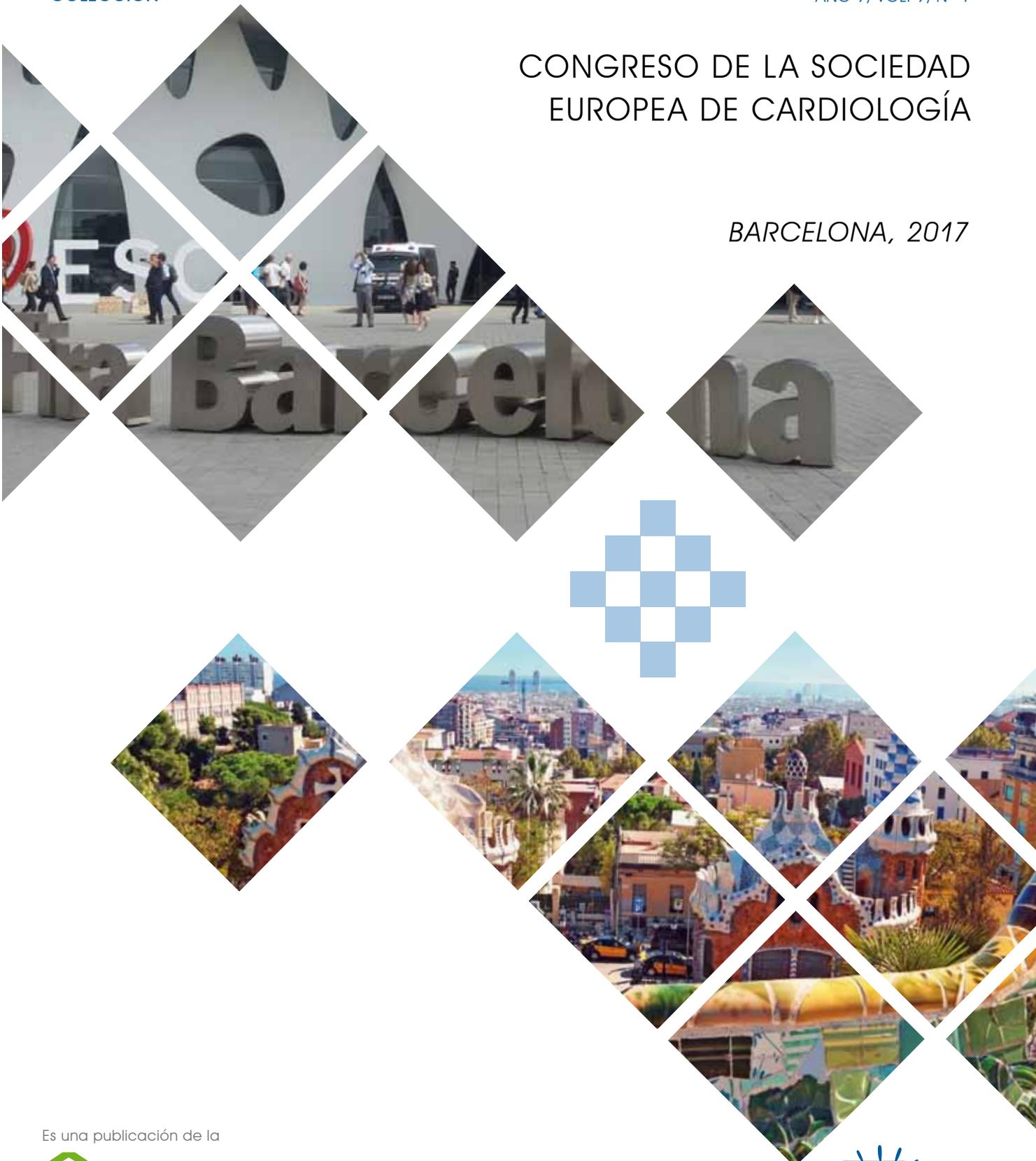
# QUID NOVI?

COLECCIÓN

AÑO 9, VOL. 9, Nº 1

CONGRESO DE LA SOCIEDAD  
EUROPEA DE CARDIOLOGÍA

*BARCELONA, 2017*



Es una publicación de la



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



GADOR EN  
CARDIOLOGÍA

# 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 de 5 mg**



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



Para mayor información, leer el prospecto completo del producto en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

**Gador**  
*Al Cuidado de la Vida*

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 Rosel 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. Martiniuc 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 Iasi. 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-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomised placebo-controlled study. Hellenic J Cardiol. 2005 May-Jun;46(3):199-207.

# Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología Barcelona, 2017



**Dr. Guillermo Fábregues**  
Director Científico  
Médico Cardiólogo de la  
Fundación Favalaro  
Ex Presidente de la Sociedad  
Argentina de Cardiología  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina

## Introducción

El congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se ha convertido, en los últimos años, en el más visitado de los tres grandes eventos de la cardiología a nivel mundial. En esta oportunidad, la reunión se llevó a cabo en Barcelona y contó con la asistencia de más de 31 000 especialistas de todo el mundo. El congreso tuvo lugar en el contexto del reciente atentado terrorista ocurrido en La Rambla de dicha ciudad, que no fue ajeno a los participantes que se acercaron respetuosamente a la zona de homenaje a las víctimas.

Como nos tiene acostumbrado año a año este congreso, siempre trae novedades, y en esta edición se caracterizó por la cantidad de grandes estudios con resultados positivos, hecho llamativo para todos los participantes. Además, se presentaron guías que los cardiólogos esperaban con ansiedad, como las dirigidas al tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica o la de la terapia con doble antiagregación plaquetaria, entre otras.

A continuación, presentamos los trabajos más relevantes organizados por unidades temáticas.

## Unidad temática I: Enfermedad coronaria

### **Estudio RE-DUAL PCI: dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular y necesidad de angioplastia coronaria.**

Aproximadamente el 4% de los individuos en los que se realiza una angioplastia coronaria padecen fibrilación auricular (FA) con indicación de anticoagulación. Esta situación poco frecuente se torna delicada para la mayoría de los pacientes, debido a la necesidad de combinación de anticoagulantes con antiagregantes plaquetarios por tiempo prolongado, ya que es sabido que dicha asociación aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragias. En este estudio, los autores buscaron evaluar el comportamiento del dabigatrán en pacientes con FA que requieren clopidogrel por una angioplastia coronaria. Para esto seleccionaron pacientes con FA no valvular que hubiesen sido sometidos en las últimas 120 h a una angioplastia coronaria, que fueron aleatorizados a tres ramas: dabigatrán 110 mg más clopidogrel o ticagrelor, dabigatrán 150 mg más clopidogrel o ticagrelor o warfarina más aspirina más clopidogrel o ticagrelor.

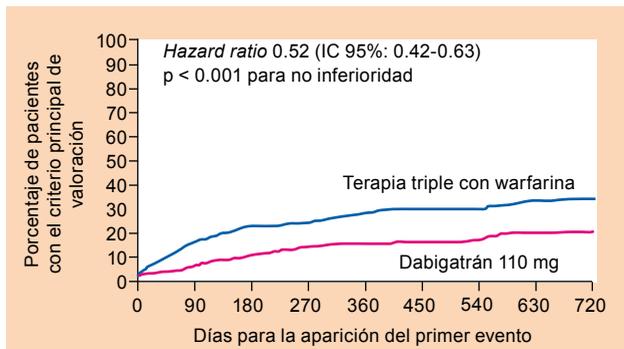
La duración del tratamiento fue de 6 meses y en el grupo que recibió la terapia triple, la duración de la administración de aspirina fue de entre 1 y 3 meses. El criterio principal de valoración fue la presencia de sangrado grave o clínicamente relevante; el estudio también evaluó la no inferioridad de la terapia dual con dabigatrán, en comparación con la triple terapia con warfarina, con respecto a la incidencia de eventos tromboembólicos (infarto, accidente cerebrovascular [ACV] o

embolia sistémica), muerte o revascularización coronaria no planeada. Se aleatorizaron 2725 pacientes, con una media de edad de 70.8 años; la indicación de angioplastia fue por síndrome coronario agudo en el 50.5% de los individuos. Se utilizaron *stent* liberadores de drogas en el 82.6% de los sujetos, la mayoría de los individuos recibieron clopidogrel y solo el 12% de los pacientes recibió ticagrelor. En la rama control con warfarina, el porcentaje de tiempo en rango de anticoagulación fue del 64%. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc promedio, que valora el riesgo que presenta un paciente con FA de sufrir un ACV en un año, fue de 3.5 (riesgo alto); asimismo, el 49% de los pacientes tenía FA paroxística.

Los resultados mostraron la aparición del criterio principal de valoración del 15.4% en la rama de dabigatrán 110 mg y del 26.9% con el triple esquema ( $p < 0.001$  para no inferioridad y superioridad). Por su parte, en el grupo que recibió dabigatrán 150 mg, el criterio principal de valoración se presentó en el 20.2% de los pacientes y en el 20.5% el triple esquema ( $p < 0.001$  para no inferioridad) (Figura 1).

La presencia de hemorragia intracraneal fue baja, y significativamente más baja con dabigatrán que con warfarina (0.3% en la rama que recibió 110 mg, 0.1% en la rama de 150 mg y 1% en la rama de warfarina). La incidencia del criterio secundario de valoración fue del 15.2% en el grupo de dabigatrán 110 mg, del 11.8% para dabigatrán 150 mg y del 13.4% en el grupo que recibió warfarina, sin diferencias significativas. La tasa de eventos adversos, así como la adhesión al tratamiento, fue similar en los 3 grupos.

En conclusión, el estudio demostró que la administración de dabigatrán en pacientes con necesidad de clopidogrel



**Figura 1.** Criterio principal de valoración en la terapia dual con dabigatrán 110 mg y en la terapia triple con warfarina.  
Fuente: Cannon et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med, Ago 2017.

por angioplastia coronaria, tiene al menos la misma tasa de sangrados que el esquema habitual con warfarina. En el caso de la dosis de 110 mg de dabigatrán, la tasa de hemorragias resultó ser significativamente menor que la de warfarina.

**Consideramos importante recalcar que en los esquemas con dabigatrán no se indicó aspirina, lo que probablemente haya influido en las tasas de hemorragias. En relación con la protección de eventos isquémicos, creemos que el estudio no tuvo poder suficiente para demostrar este hecho, aunque los datos del seguimiento no mostraron ninguna señal alarmante en relación con un posible aumento de dichos eventos en los esquemas de dabigatrán, con lo que podría ser un mejor comportamiento para la rama de 150 mg.**

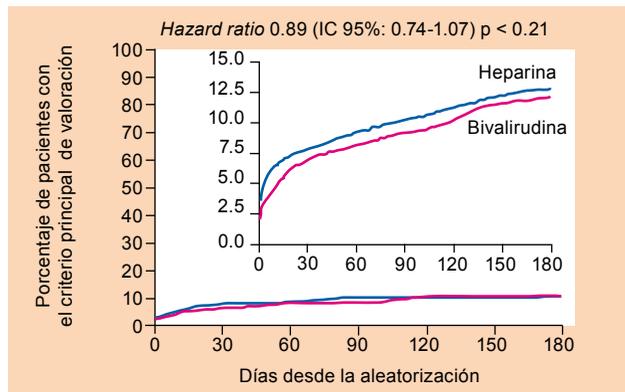
Estos resultados son similares a los mostrados en el estudio PIONEER, donde el rivaroxabán se comportó de manera similar, con la salvedad de que en dicha investigación se utilizó una dosis de fármaco de 15 mg, la cual no cuenta con suficiente evidencia de protección antitrombótica.

**Estudio VALIDATE-SWEDEHEART: heparina versus bivalirudina en síndromes coronarios agudos.**

El beneficio de la bivalirudina para el tratamiento anticoagulante de los pacientes con síndrome coronario agudo ha sido cuestionado en los últimos años.

La mayor parte de la información en la que se evaluó la bivalirudina se hizo en el contexto del uso de inhibidores IIb/IIIa y accesos femorales. En la era del ticagrelor o el prasugrel y del acceso radial prioritario, el comportamiento de la bivalirudina no está correctamente evaluado.

Los investigadores del VALIDATE-SWEDEHEART compararon la bivalirudina versus la heparina sódica en 6006 pacientes con infarto de miocardio, con elevación del segmento ST o sin éste, sometidos a angioplastia coronaria y tratados con ticagrelor, prasugrel o cangrelor, sin uso planeado de inhibidores IIb/IIIa.



**Figura 2.** Criterio principal de valoración durante los 180 días de seguimiento.  
Fuente: Erlinge et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. N Engl J Med, Ago 2017.

El criterio principal de valoración fue el combinado de mortalidad de cualquier causa, infarto agudo de miocardio o hemorragia grave durante los 180 días de seguimiento. Los resultados mostraron ausencia de diferencias significativas en el criterio combinado (12.3% vs. 12.8%, p = 0.54), así como en los eventos que lo conformaron (Figura 2). Estos resultados fueron coincidentes entre los pacientes con infarto agudo de miocardio, con elevación del segmento ST o sin éste, y en todos los subgrupos preespecificados.

Los autores concluyen que la bivalirudina, en comparación con la heparina no fraccionada, en pacientes con infarto, con supradesnivel del segmento ST o sin éste, sometidos a angioplastia coronaria principalmente por vía radial y que recibieron tratamiento con un inhibidor potente del receptor P2Y12, no reduce la tasa de mortalidad, reinfarto o hemorragia grave durante los 180 días de seguimiento.

**Este estudio se suma a los anteriormente publicados, como el HEAT PCI, que confluyen en el hecho de que cuando no se usan sistemáticamente inhibidores IIb/IIIa y el acceso es radial, en ambas situaciones que reducen el riesgo hemorrágico la bivalirudina no presenta ventajas sobre la heparina sódica.**

**Estudio EARLY-MYO: Beneficio de la utilización de media dosis de alteplase como estrategia para el tratamiento de infartos con elevación del segmento ST.**

La imposibilidad de ofrecerles a todos los pacientes que consultan por infarto una angioplastia primaria en tiempos adecuados, ha llevado a evaluar una serie de estrategias de reperfusión farmacológicas. En este sentido, sabemos que los trombolíticos son efectivos, pero sin poder lograr resultados como los de la angioplastia,

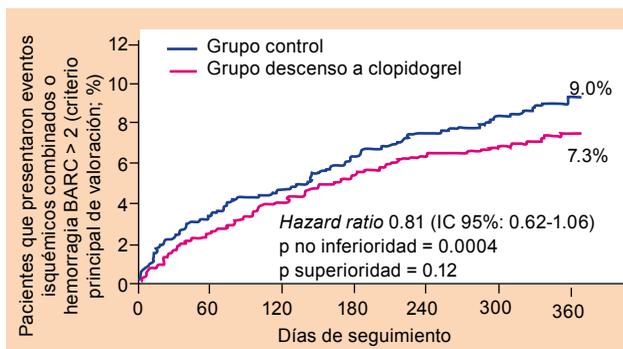


sobre todo a expensas de mayores complicaciones hemorrágicas y peores resultados en cuanto a reperusión. Con el fin de reducir las complicaciones, los autores se plantearon utilizar una dosis menor de trombolítico con posterior angioplastia de rescate o electiva. Para esta evaluación aleatorizaron pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, con un tiempo de isquemia menor de 6 h y con más de 90 minutos de tiempo de derivación a un centro para angioplastia, a una de las siguientes estrategias: administración de media dosis de alteplase y derivación *versus* derivación para angioplastia primaria. Los pacientes en la rama trombolíticos fueron evaluados a los 90 minutos de la infusión; ante la ausencia de criterios de reperusión se indicó la angioplastia de rescate, y frente a la resolución, la angioplastia electiva dentro de las 3 a 24 h. El criterio principal de valoración fue un combinado de reperusión posterior a la angioplastia, que incluía flujo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 3, perfusión miocárdica TIMI grado 3 y resolución del segmento ST  $\geq 70\%$  a los 60 minutos. Se incluyeron 344 pacientes con una media de edad de 58 años; el 88.9% fueron hombres, el 24.4% presentaba diabetes y el 40.1% tenía antecedente de infartos. Los pacientes tuvieron un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico de 148 minutos (108-204) en el grupo que recibió trombolítico *versus* 155 minutos (114-210) en el grupo de angioplastia ( $p = 0.559$ ); el tiempo hasta la administración del tratamiento de reperusión fue de 57 minutos (7-88) en el grupo de trombolíticos *versus* 110 minutos (50-160) en el grupo de angioplastia. En el grupo de trombolíticos, el 74.5% de los pacientes tuvo criterios de reperusión y se les realizó angioplastia dentro de las 3 a 24 h (tiempo medio de aleatorización a angioplastia de 10.2 h). El grupo sin criterios de reperusión recibió angioplastia de rescate, con un tiempo promedio desde la aleatorización a la angioplastia de 2.1 h. El criterio principal de valoración combinado se logró en el 34.2% de los pacientes en el grupo de trombolíticos *versus* 22.8% en los del grupo de angioplastia (reducción del riesgo relativo, 1.48;  $p$  para no inferioridad  $< 0.05$ ,  $p$  para superioridad  $= 0.022$ ). El análisis de los componentes del criterio final por separado no mostró diferencias significativas. El análisis del tamaño del infarto por resonancia cardíaca no mostró diferencias ( $23.3\% \pm 11.3\%$  en el grupo de angioplastia *versus*  $25.8\% \pm 13.7\%$  en el grupo de trombolíticos,  $p = 0.101$ ), tampoco en la fracción de eyección ( $52.2\% \pm 11.0\%$  *versus*  $51.4\% \pm 12.0\%$ , en el mismo orden,  $p = 0.562$ ). La evaluación de los puntos de seguridad no mostró diferencias en la tasa de sangrado grave ( $0.6\%$  *versus*  $0\%$ ,  $p = 0.497$ ) y sangrado intracraneal ( $0\%$  *versus*  $0\%$ ), aunque los sangrados leves fueron más frecuentes en el grupo de trombolíticos ( $26.9\%$  *versus*  $11.0\%$ ,  $p < 0.001$ ). Las angioplastias se efectuaron por vía radial en más del 97% de los casos.

**En conclusión, este estudio demostró la no inferioridad de una estrategia farmacoinvasiva frente a la angioplastia primaria en pacientes con demora para la administración de esta última y aporta información que deberemos individualizar caso por caso para aprovechar sus beneficios.**

***Estudio TROPICAL ACS: cambio de prasugrel a clopidogrel de acuerdo con la medición de agregabilidad plaquetaria.***

Los nuevos antiagregantes plaquetarios han demostrado un impacto en la reducción de eventos trombóticos posteriores a un síndrome coronario agudo, a expensas del aumento en los eventos hemorrágicos, producto de su mayor potencia antiagregante. Los análisis del estudio PLATO con ticagrelor y TRITON con prasugrel, parecen mostrar un mayor beneficio neto durante los primeros días de tratamiento con estas moléculas y una atenuación de dicho beneficio a medida que el tiempo avanza. En este sentido, los investigadores del estudio plantearon la hipótesis de utilizar, por tiempo limitado, el antiagregante potente y luego desescalonar a clopidogrel, siempre y cuando el paciente no fuera resistente a éste. Para probar dicha hipótesis aleatorizaron 2610 pacientes que habían presentado infarto agudo de miocardio con angioplastia coronaria, a recibir prasugrel durante un año (grupo control) o a recibir prasugrel durante una semana, para continuar con clopidogrel por otra semana, al final de la cual se realizaba un test de agregación plaquetaria. En caso de ser "resistente", se volvía a prasugrel y, de lo contrario, continuaba con clopidogrel por un año (grupo reducción). El criterio principal de valoración fue el combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y sangrado según criterios BARC  $\geq 2$ . El estudio tuvo un diseño de no inferioridad, con un margen del 30%. El 55% de los pacientes tuvo infartos con elevación del segmento ST, y el 77% utilizó *stents* liberadores de fármacos, la mayoría de segunda generación. Los resultados mostraron un criterio final primario del 9% en el grupo control *versus* el 7% en el grupo de reducción ( $p < 0.001$  para no inferioridad y 0.12 para superioridad) (Figura 3). En el grupo de reducción, el 39% de los pacientes debió continuar con prasugrel por mostrar resistencia con clopidogrel. No se hallaron diferencias en la mortalidad cardiovascular (1% en ambos grupos), infarto de miocardio (2% en ambos grupos), ACV o trombosis del *stent*. El análisis de los eventos hemorrágicos por separado mostró solo una tendencia a favor del grupo de reducción cuando se tienen en cuenta todos los tipos de sangrados (11% en el grupo control *versus* el 9% en el grupo de reducción,  $p = 0.14$ ). En conclusión, el estudio mostró que pasar a un esquema de clopidogrel luego de una semana de tratamiento con prasugrel parece ser seguro o, al menos, no inferior al esquema de prasugrel prolongado, con una tendencia, como era esperable, hacia menos eventos hemorrágicos. El estudio en sí no tiene



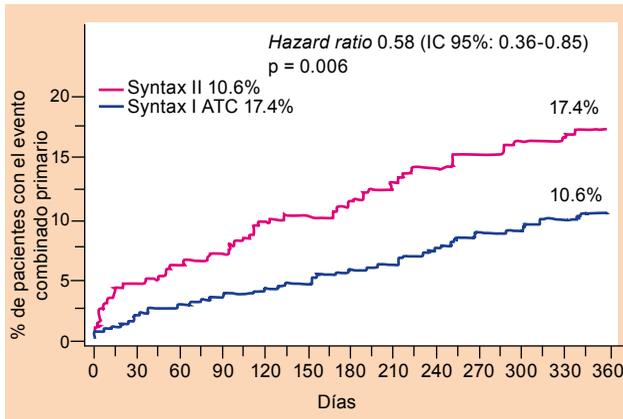
**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración. Fuente: Sibbing et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet, Ago 2017.

poder suficiente para asegurar que esta estrategia no aumenta los eventos isquémicos, que es lo que probablemente más nos preocupa, ya que el punto final fue calculado con el evento combinado isquémico y hemorrágico. **A la luz de estos hechos, este nuevo trabajo no es suficiente para dejar de indicar antagonistas del receptor P2Y12 de forma prolongada, pero es al menos una señal de que su beneficio puede no ser tan importante después de los primeros días del evento, como pensábamos. Por otro lado, este estudio vuelve a poner sobre la mesa el beneficio de la medición de la agregación plaquetaria al momento de elegir un antiagregante.**

**Estudio Change DAPT. Clopidogrel versus ticagrelor en pacientes con stents farmacológicos de segunda generación.** Luego de la aparición del ticagrelor y el prasugrel, la mayoría de las guías clínicas los recomiendan sobre el clopidogrel como parte del tratamiento antiagregante dual (TAD) en síndromes coronarios agudos, teniendo en cuenta los beneficios en relación con la reducción de eventos isquémicos. Sin embargo, los estudios fundamentales (*pivotal*) que dieron lugar a estas conclusiones se hicieron en pacientes a los que se les colocaron *stents* convencionales o farmacológicos de primera generación, dispositivos que, de por sí, presentan más riesgos de eventos. Es por esta razón que los investigadores del Change DAPT buscaron evaluar la hipótesis de si, en un escenario con colocación de *stent* farmacológico de segunda generación, con menos eventos asociados, los nuevos antagonistas del receptor P2Y12 seguirían teniendo beneficios. Para ello, analizaron los datos de un registro de pacientes con implante de *stents* liberadores de fármacos de segunda generación, separando los grupos de acuerdo con el momento previo a la decisión de utilizar prioritariamente ticagrelor y el posterior a éste. El criterio principal de valoración analizado

fue el combinado de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, ACV y sangrado grave según la definición de BARC de 3 a 5. Se incluyeron 1009 pacientes del período clopidogrel y 1053 del período ticagrelor. El análisis de las características de ambos grupos mostró una media de edad en el grupo de ticagrelor de  $62.9 \pm 11.6$  años *versus*  $63.9 \pm 12.1$  años en el grupo de clopidogrel ( $p = 0.04$ ), y mayor tasa de enfermedad vascular periférica en el grupo de clopidogrel (89% *versus* 58%,  $p = 0.003$ ), quedando el resto de las características basales igualmente distribuidas. Durante el período de clopidogrel, el 43.7% de los participantes utilizó inhibidores IIb/IIIa vs. 24.7% en el grupo de ticagrelor ( $p < 0.001$ ), con una tasa de utilización de acceso radial del 17.7% en el grupo de clopidogrel *versus* el 44.6% en el grupo de ticagrelor ( $p < 0.001$ ). Los resultados a 12 meses mostraron una tasa del evento combinado primario del 5.1% en el grupo de clopidogrel *versus* el 7.8% en el grupo de ticagrelor (*hazard ratio* [HR]: 1.53 [intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.08 a 2.17],  $p = 0.02$ ). Esta diferencia parece haberse sostenido sobre la base de los resultados de sangrado grave (1.2% vs. 2.7%,  $p = 0.02$ ), ya que no hubo diferencias en los eventos isquémicos (3.7% vs. 4.7%,  $p = 0.27$ ). Cuando se realizó el emparejamiento por puntaje de propensión para ajustar por características basales, se mantuvieron las diferencias halladas inicialmente, tanto para el criterio final combinado (HR: 1.75,  $p = 0.003$ ) como para el sangrado grave (HR: 2.75,  $p = 0.01$ ).

**Estudio SYNTAX II. Nuevo puntaje para seleccionar pacientes para revascularización con angioplastia.** El estudio SYNTAX comparó la evolución de pacientes sometidos a cirugía coronaria *versus* angioplastia coronaria con *stents* farmacológicos de primera generación, y puso de manifiesto que el puntaje SYNTAX era una herramienta nueva y útil para definir la mejor estrategia de tratamiento. Con el paso del tiempo se ha podido desarrollar un segundo puntaje, al que se denominó SYNTAX II, que agrega al valor inicial otras variables como enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, fracción de eyección, sexo y depuración de creatinina, con lo cual se predice la mortalidad con uno u otro método de revascularización a 4 años. Los autores de este trabajo buscaron evaluar la evolución de pacientes sometidos a cirugía o angioplastia de múltiples vasos en los que el SYNTAX II predijera similares resultados con ambas técnicas. Para ello seleccionaron 454 pacientes con enfermedad de múltiples vasos, sin lesión de tronco de coronaria izquierda, con un puntaje SYNTAX II que predijera al menos la misma evolución con angioplastia que con cirugía, evaluados por un "grupo del corazón" (grupo multidisciplinario compuesto por cardiólogo clínico, hemodinamista, cirujano y el propio paciente) que definiera



**Figura 4.** Eventos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) en el SYNTAX I y en el SYNTAX II. Fuente: Escaned et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. European Heart Journal, Ago 2017.

que las lesiones podrían ser tratadas tanto por cirugía como por angioplastia. Estos pacientes fueron evaluados mediante el coeficiente instantáneo libre de ondas (iFR), las lesiones funcionalmente significativas fueron tratadas con la nueva generación de *stents* coronarios de cromo de platino con everolimus y recubrimiento de polímero bioabsorbible, guiado por ultrasonido intravascular (IVUS). El criterio de valoración final fue el compuesto de eventos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) (muerte por todas las causas, infarto de miocardio, ACV o revascularización) a 1 año. Se utilizó una cohorte de pacientes del estudio SYNTAX original, sometidos a cirugía con un puntaje SYNTAX II similar, como comparador. La media de edad de los pacientes seleccionados fue de 66 años, con un 30% de individuos con diabetes y un 68% de los pacientes con angina inestable. El puntaje de esta población fue de  $30.2 \pm 8.6$ , con una mortalidad predicha a 4 años de  $8.9 \pm 8.8$ . Esta valoración fisiológica llevó a que el 31% de las lesiones evaluadas no fueran tratadas por no alcanzar los criterios. En comparación con los pacientes incluidos en la cohorte de comparación, el número de lesiones tratadas fue de 2.64 *versus* 4.02 ( $p < 0.001$ ). Los resultados al año mostraron una tasa de éxito de las nuevas técnicas de angioplastia en las lesiones con oclusión crónica total del 87%, en comparación con el 53% obtenido en la cohorte del SYNTAX I ( $p < 0.001$ ). La incidencia de MACCE con angioplastia fue del 10.6% en el SYNTAX II, en comparación con el 17.4% en el SYNTAX I ( $p = 0.006$ ), sin diferencias significativas en la mortalidad total (2% *versus* 2.9%,  $p = 0.43$ ) ni en el ACV (0.4% *versus* 0.7%,  $p = 0.71$ ), pero con menor tasa de infarto de miocardio (1.4% *versus* 4.8%,  $p = 0.007$ ) (Figura 4).

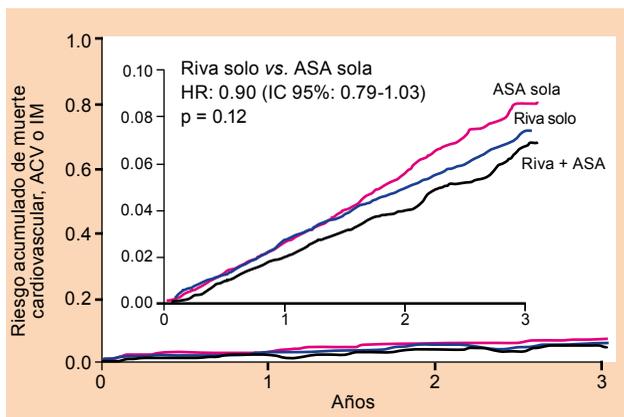
La tasa de nueva revascularización fue del 8.2% en el SYNTAX II *versus* el 13.7% ( $p = 0.015$ ) en el SYNTAX I; la tasa de trombosis del *stent* fue del 0.7% *versus* el 2.7% ( $p = 0.045$ ). La comparación con la cohorte de cirugía mostró una tasa de eventos combinada con una diferencia no significativa del 10.6% en el SYNTAX II *versus* 11.2% en el SYNTAX I ( $p = 0.684$  para no inferioridad).

**El estudio parece mostrar que la evolución de la técnica de angioplastia y la evaluación por nuevos puntajes mejora los resultados de la angioplastia de múltiples vasos, ampliando el espectro de pacientes potenciales. En este sentido, el puntaje SYNTAX II parece ser una herramienta apta para el uso en la práctica diaria mejor que el SYNTAX I anatómico en forma aislada. Por otro lado, vemos que los nuevos *stents*, la evaluación funcional por iFR o reserva fraccional de flujo (FFR) y la valoración correcta del implante por IVUS son herramientas que mejoran los resultados y que debemos empezar a usar sistemáticamente.**

## Unidad temática II: Prevención cardiovascular

### **Estudio COMPASS: Rivaroxabán con aspirina o sin ella para prevención secundaria de eventos cardiovasculares.**

Con los tratamientos médicos hoy disponibles, los pacientes que han presentado un evento cardiovascular tienen una tasa de recurrencia de eventos de entre el 3% y el 6% anual según los registros. La aspirina es, hoy por hoy, el tratamiento antitrombótico de elección basado en los estudios que han demostrado su capacidad en la reducción de eventos. La hipótesis del beneficio de la anticoagulación ha estado siempre basada en el hecho de que, al momento de un accidente debido a una placa aterosclerótica, se produce la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación, y ambas contribuyen a la formación del coágulo sobre la placa accidentada. En esta línea, el estudio WARIS 2 mostró la reducción de eventos cardiovasculares con la administración de warfarina a expensas de un aumento de eventos hemorrágicos, que generó una ausencia de beneficio neto en la indicación. Con el advenimiento de los anticoagulantes directos, con demostrado beneficio frente a la warfarina en la reducción de ciertos eventos hemorrágicos, los autores plantearon la hipótesis del beneficio de la administración de rivaroxabán en dosis menores que las utilizadas en anticoagulación de FA. El diseño del estudio fue a doble ciego, y se aleatorizaron pacientes con antecedente de eventos coronarios o vasculares a una de tres ramas: rivaroxabán 5 mg cada 12 h, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h más aspirina 100 mg/día y la rama control



**Figura 5.** Incidencia del criterio de valoración primario en los grupos de aspirina sola, rivaroxabán 5 mg cada 12 h y aspirina + rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h.

ASA, aspirina; Riva, rivaroxabán; ACV, accidente cerebrovascular; IM, infarto de miocardio.

Fuente: Eikelboom et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, Ago 2017.

de aspirina 100 mg/día. Se incluyeron también pacientes luego de una cirugía de revascularización coronaria que se encontraban dentro de los primeros 4 a 14 días del posoperatorio. Fueron criterios de exclusión la indicación de anticoagulación o doble terapia antiagregante plaquetaria y el riesgo hemorrágico alto, entre otros.

Se aleatorizaron 27 395 pacientes, con un criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV, y un criterio de valoración de seguridad de sangrado grave. La edad promedio de los pacientes fue de 68.2 años, el 22% eran mujeres, el 90.6% de los individuos tenía antecedente de enfermedad coronaria y el 27.3%, antecedente de enfermedad vascular periférica. El estudio debió ser suspendido prematuramente por el beneficio de una de las ramas de tratamiento activo en los análisis interinos cuando habían ocurrido el 50% de los eventos preespecificados. El criterio compuesto primario ocurrió en el 4.1% de los participantes del grupo de rivaroxabán más aspirina, en el 4.9% en los del grupo de rivaroxabán solo y en el 5.4% en el grupo de aspirina ( $p < 0.001$  para rivaroxabán más aspirina y  $p = 0.12$  para rivaroxabán solo *versus* aspirina) (Figura 5). Esta diferencia a favor del grupo rivaroxabán más aspirina se mantuvo en el análisis de mortalidad total, que fue del 3.4% *versus* el 4.1% en el grupo de aspirina ( $p = 0.01$ ) y en el ACV aislado, del 0.9% en el de rivaroxabán más aspirina *versus* el 1.6% para el de aspirina ( $p < 0.001$ ).

El criterio final de seguridad ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de rivaroxabán más aspirina que en el grupo control con aspirina sola (3.1% *versus* 1.9%,  $p < 0.001$ ), a expensas de sangrados que requirieron asistencia médica pero no

de sangrados fatales o hemorragia intracraneal. No hubo diferencias en la tasa de eventos adversos informados en ninguna de las 3 ramas. El análisis del beneficio neto que incluyó muerte, infarto, ACV, sangrado fatal o sangrado en un órgano crítico, resultó a favor de la rama de rivaroxabán más aspirina (4.7% *versus* 5.9% en el grupo de aspirina; HR: 0.80; IC 95%: 0.70 a 0.91;  $p < 0.001$ ). La comparación de la rama de rivaroxabán solo *versus* aspirina sola no tuvo diferencias en este criterio combinado. En el análisis de subgrupos, la combinación rivaroxabán más aspirina mostró un beneficio coincidente en todos los grupos preespecificados. **Podemos decir que el estudio mostró el beneficio de la utilización de rivaroxabán combinado con aspirina para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Este beneficio se logró a expensas de un aumento de los sangrados graves, pero con un beneficio neto y reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular que refuerzan su impacto. Parece que esta combinación deberá ser considerada una opción real en el tratamiento de nuestros pacientes, probablemente individualizando su indicación en aquellos con menor riesgo hemorrágico.**

#### **Estudio CANTOS: inhibición por anticuerpos de la interleuquina 6 para la prevención de eventos cardiovasculares.**

La teoría de la relación de la inflamación con los eventos cardiovasculares viene de larga data. Desde el conocido aumento de las citoquinas proinflamatorias en las placas ateroscleróticas vulnerables, pasando por el mayor contenido de células inflamatorias en las placas lesionadas, hasta la relación directa entre los parámetros inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR) y la interleuquina 6 (IL-6), y la tasa de eventos cardiovasculares; toda la información muestra que el impacto de la inflamación es más que una hipótesis. Sin embargo, la forma de reducir dicha inflamación ha sido un dolor de cabeza para los científicos, que realizaron múltiples estudios con drogas antiinflamatorias con escasos resultados. Las estatinas han sido, al día de hoy, los únicos fármacos con impacto en este ámbito, ya que demostraron la reducción de los eventos cardiovasculares, no solo por el efecto en la disminución de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sino directamente con la reducción de dicho estado inflamatorio.

La hipótesis de los investigadores era que la utilización de un anticuerpo monoclonal completamente humano, canakinumab, con efecto de inhibición de la IL-1 beta, llevaría a una reducción de la IL-6 y, por ende, de la inflamación vascular con la consecuente disminución de eventos clínicos. Dicha molécula ha demostrado la reducción de los niveles de IL-6 y PCR, sin impacto en la reducción de los valores de LDLc. Para probar dicha hipótesis, los autores seleccionaron pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio,

que presentaran valores de PCR  $\geq 2$  mg/dl a pesar de una estrategia farmacológica de prevención secundaria intensiva. Se excluyeron los pacientes con cáncer, y se excluyeron aquellos con cáncer basocelular, infecciones activas o inmunocomprometidos. Los participantes fueron aleatorizados a 4 ramas: canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg, con un control de placebo. En todos los casos, el canakinumab se administró por vía subcutánea con una inyección cada 3 meses. El criterio principal de valoración fue el combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV.

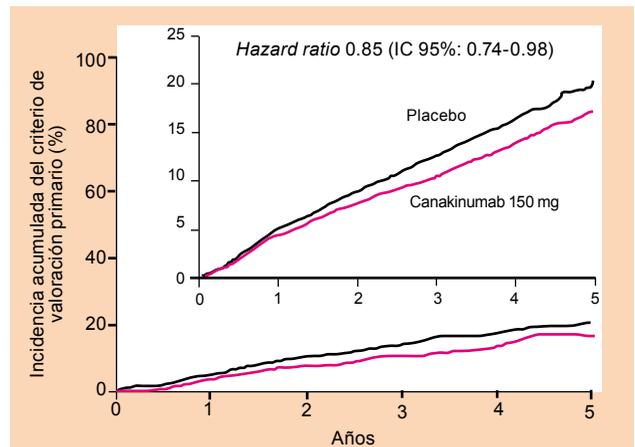
Se aleatorizaron 10 061 pacientes, con una edad promedio de 61 años; el 40% presentaba diabetes, el 93.4% estaba bajo tratamiento con hipolipemiantes, con valores promedio de LDLc de 82.4 mg/dl y de PCR de 4.2 mg/dl. En el seguimiento a los 48 meses, los niveles de PCR se redujeron 26%, 37% y 41% más que en el grupo placebo en los grupos que recibieron canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg, respectivamente ( $p < 0.001$  para la comparación de todos frente a placebo).

Similares efectos se obtuvieron para la IL-6, sin impacto significativo en los valores de LDLc o de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La incidencia del criterio de valoración primario fue del 4.11% en el grupo de 50 mg ( $p = 0.3$  versus control), 3.86% para 150 mg ( $p = 0.021$  versus control), 3.9% en el grupo de 300 mg ( $p = 0.031$  versus control), frente a un control de 4.5% (Figura 6). El análisis de cada punto individual mostró una reducción de los infartos con la dosis de 150 mg ( $p = 0.005$ ), con una tendencia en la dosis de 300 mg ( $p = 0.07$ ) y sin diferencias en la de 50 mg; no hubo diferencias en la mortalidad total o cardiovascular o en el ACV. En relación con la tasa de eventos adversos, se informó mayor tasa de neutropenia y trombocitopenia en el grupo de canakinumab y hubo mayor número de muertes relacionadas con infecciones o sepsis. Por otro lado, se halló menor incidencia de artritis, gota e, incluso, reducción en la mortalidad por cáncer y la incidencia de nuevos cánceres.

**El estudio ha mostrado el beneficio del canakinumab para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, demostrando que la reducción de la inflamación sistémica impacta en este tipo de eventos.**

#### **Estudio PURE. Consumo de grasas y carbohidratos y su relación con eventos cardiovasculares y mortalidad.**

El estudio PURE es un registro mundial cuyo objetivo fue evaluar la incidencia de enfermedades cardiovasculares y su relación con distintos aspectos de la vida diaria, como factores de riesgo, patrones alimentarios, acceso a agua potable, etc. En esta oportunidad, el trabajo publicado evaluó la asociación entre la ingesta de grasas (tanto saturadas como insaturadas) y carbohidratos con la mortalidad y la enfermedad cardiovascular.



**Figura 6.** Combinado de muerte cardiovascular, infarto o ACV para la estrategia de canakinumab 150 mg versus placebo.

Fuente: Ridker et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med, Ago 2017.

Evaluaron, mediante encuestas de frecuencia de consumo validadas, la ingesta en 135 335 individuos de entre 35 y 70 años de 18 países de altos, medios y bajos ingresos con una media de seguimiento de 7.4 años (2003 y 2013).

Los resultados a los que llegó este estudio muestran que una ingesta elevada de carbohidratos se asocia con mayor riesgo de mortalidad general, sin que haya una asociación significativa con la enfermedad cardiovascular específicamente. Se observó, además, que el alto consumo de grasas saturadas no se relacionó con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, muerte debido a éstas, ni infarto de miocardio, como se creía y recomendaba hasta el momento. El consumo de grasas poliinsaturadas sí se vinculó con menor riesgo de mortalidad en general. Sin embargo, tanto el consumo de grasas monoinsaturadas como el de poliinsaturadas no se asoció significativamente con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, muerte ni infartos agudos de miocardio.

**Más allá de los resultados obtenidos en este estudio, se debe destacar que ninguna de las guías actuales recomienda un consumo proveniente de carbohidratos mayor del 55% al 60% de la energía total. En esta investigación, más de la mitad de la población consumía al menos 60% de su dieta proveniente de los hidratos de carbono, y 25% de los sujetos, más del 70%, por lo que es probable que la asociación positiva entre la mortalidad y el consumo de hidratos de carbono se deba a este alto consumo. Por otro lado, no se ha diferenciado el tipo de hidratos de carbono consumidos, es decir, si estos eran simples, complejos, integrales o refinados. No cabe duda que estos resultados darán lugar a nuevos y**



**exhaustivos debates en la ciencia de la nutrición, y llevarán, probablemente, a un gran cambio de paradigma en la dieta.**

## Unidad temática III: Arritmias

### **Estudio EMANATE: Apixabán para pacientes con necesidad de cardioversión eléctrica por fibrilación auricular.**

La utilidad y la seguridad de los nuevos anticoagulantes antes de una cardioversión eléctrica programada para el tratamiento de la FA es motivo de diversos estudios. Hace algunos años, el rivaroxabán mostró resultados positivos en la comparación con los antivitamina K en este escenario, al igual que el edoxabán. En esta oportunidad, es el apixabán el que fue puesto a prueba. En dicho estudio se incluyeron 1500 pacientes con FA no anticoagulados (menos de 48 h de anticoagulación oral o parenteral), con indicación de cardioversión eléctrica. Se aleatorizaron a recibir apixabán 5 mg cada 12 h, con ajuste de dosis según prospecto, o tratamiento habitual con heparinas o antagonistas de la vitamina K como la warfarina. Si la cardioversión era inmediata, se administraba una dosis inicial de carga de apixabán de 5 mg o 10 mg. La media de edad fue de 64.7 años, el 20.5% de los pacientes tenía diabetes y el puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc promedio fue de 2.4. Se realizó seguimiento a 30 días (98% de los pacientes) en busca de eventos embólicos o sangrados.

En cuanto a los resultados, no hubo eventos embólicos en el grupo apixabán, mientras que 6 pacientes tratados con heparina/warfarina presentaron un ACV (5 isquémicos y uno hemorrágico), con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0164$ ). En cuanto a la seguridad, en el primer grupo 3 pacientes presentaron sangrados graves, valor que se duplicó en el segundo grupo, sin diferencias en los sangrados no graves clínicamente relevantes.

Como otro dato dentro del estudio, 840 pacientes fueron estudiados mediante ecocardiograma transesofágico preprocedimiento, con lo que se halló un trombo auricular en 61 de ellos. En todos los casos se mantuvo la anticoagulación y se reevaluó con un nuevo ecocardiograma, luego del cual se puso de manifiesto la resolución del trombo en el 52% de los

pacientes con apixabán *versus* 56% del control. En conclusión, el apixabán demostró seguridad para la anticoagulación posterior a una cardioversión eléctrica de FA.

**Estudio RACE 3. El control de ciertos factores de riesgo puede influir en la evolución de la fibrilación auricular.** La presencia y persistencia de la FA se encuentra asociada con distintos factores más allá de los vinculados con la cardiopatía subyacente. En este sentido, es conocido que la obesidad, el control de la presión arterial, la actividad física y otros influyen en la evolución de dicha arritmia. Los investigadores del grupo RACE buscaron probar la hipótesis de que el control de estos factores puede impactar en la capacidad de mantenimiento del ritmo sinusal. Para probarlo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de FA persistente con más de 7 días de evolución y menos de 6 meses, asociado con insuficiencia cardíaca congestiva, para ser aleatorizados a tratamiento estándar *versus* un grupo de medidas que incluyeron: 1) consejo nutricional intenso, 2) plan de rehabilitación cardiovascular, 3) espironolactona, 4) estatinas, 5) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina. El punto final fue la presencia de ritmo sinusal al año.

Se aleatorizaron 245 pacientes con una edad promedio de 64 años, el 29% presentaba fracción de eyección menor del 45% y un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc promedio de 2. Al año de seguimiento, el 75% de los pacientes en el grupo control de factores de riesgo estuvo libre de FA *versus* el 63% en el grupo que recibió tratamiento estándar ( $p = 0.021$ ). No se hallaron diferencias significativas en la utilización de drogas antiarrítmicas ni en el número de intentos de cardioversiones eléctricas. Desde el punto de vista de la seguridad, el 6% debió discontinuar los antagonistas de la aldosterona por efectos adversos, y el 3% debió suspender las estatinas.

**Como ya es sabido, el control sobre los factores de riesgo impacta positivamente en el pronóstico de los pacientes cardiovasculares. En este caso, los investigadores concluyen que el control estricto de los factores de riesgo y del estilo de vida benefician el mantenimiento del ritmo sinusal de pacientes con FA de corta evolución.**



**Dr. Juan Pablo Costabel**

*Corresponsal exclusivo*

Médico cardiólogo,

Jefe de Emergencias del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA),

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## Conclusiones

Un día, todo el mundo estuvo en Barcelona, a través del horror y del dolor compartido; fue el de los tristes atentados en La Rambla. Una semana después, el Congreso Europeo de Cardiología estuvo en el mundo, a través del conocimiento, la ciencia y la investigación. Mientras el primero nos separó como humanidad, el segundo nos unió.

Pocas veces asistí a un Congreso tan espectacular como este; fue difícil no perderse en tantas sesiones simultáneas, como igualmente dificultoso elegir lo más destacado del evento. Me gustaría detenerme en dos trabajos por sus grandes repercusiones clínicas: el estudio COMPASS y el estudio PURE.

Con respecto al primero, los autores plantearon la hipótesis del beneficio de la administración de rivaroxabán en pacientes con enfermedad coronaria, en dosis menores que las utilizadas en anticoagulación en la fibrilación auricular. Se aleatorizaron 27 395 pacientes, con un criterio primario de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto y accidente cerebrovascular, y un criterio de valoración de seguridad de sangrado grave. La media de edad de los participantes fue 68.2 años, el 38% eran diabéticos, el 22% mujeres, el 90.6% de los pacientes tenía antecedente de un evento coronario y el 27.3% de un evento vascular. El diseño del estudio fue a doble ciego e incluyó pacientes con antecedente de eventos coronarios o vasculares, que fueron asignados a tres grupos: rivaroxabán 5 mg cada 12 h, rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h más aspirina 100 mg y el grupo control, de aspirina 100 mg. Se incluyeron también pacientes que habían sido sometidos a una cirugía de revascularización coronaria y que se encontraban dentro de los primeros 4 a 14 días del posoperatorio. Los criterios de exclusión fueron la indicación de anticoagulación o doble terapia antiagregante plaquetaria y el riesgo hemorrágico elevado, entre otros. Lo más destacado del estudio COMPASS, por una parte, es que se trata de una población de pacientes que son tratados a diario en nuestra práctica clínica, y por otra, que esta nueva estrategia terapéutica parece segura y reduce en forma significativa los eventos vasculares.

En relación con el estudio PURE, se sabe que la relación entre los macronutrientes, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad es controvertida. Los datos disponibles son de poblaciones europeas y norteamericanas en las cuales es más probable verificar la alimentación en exceso, por lo que su aplicabilidad a otras poblaciones no está clara. Este es un estudio epidemiológico de cohortes, realizado en individuos de entre 35 y 70 años, en 18 países, con una mediana de seguimiento de 7.4 años. Se registró la ingesta dietaria de 135 335 individuos utilizando cuestionarios de alimentos validados. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad total y los eventos cardiovasculares importantes (enfermedad cardiovascular fatal, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca). Los criterios secundarios de valoración fueron: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mortalidad por enfermedades cardiovasculares y mortalidad por enfermedades no cardiovasculares. Los participantes fueron categorizados en quintiles de ingesta de nutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) en función del porcentaje de energía proporcionado por dichos nutrientes. Se evaluaron las asociaciones entre el consumo de carbohidratos, la grasa total y cada tipo de grasa y la enfermedad cardiovascular y la mortalidad total. La ingesta de carbohidratos se asoció con mayor riesgo de mortalidad total y de mortalidad por enfermedad no cardiovascular. La ingesta proteica total se asoció de manera inversamente proporcional con riesgo de mortalidad total y de mortalidad por enfermedad no cardiovascular. Por su parte, las grasas, incluidas las saturadas y los ácidos grasos insaturados, se vincularon con menor riesgo de mortalidad total y de accidente cerebrovascular. El segundo estudio del PURE evaluó los beneficios de ingerir diariamente frutas y verduras, con lo que se demostró que no es necesario consumir una gran cantidad de ellas para que generen un impacto beneficioso sobre nuestra salud cardiovascular. Los autores concluyen que las guías dietarias mundiales deben ser reconsideradas a la luz de la contundencia de los hallazgos de la presente investigación.

Personalmente, pienso que este estudio cambiará las guías de nutrición actuales, pero nuestros hábitos no se modificarán.

Recientemente se presentaron en Buenos Aires, durante el Congreso Mundial de Nutrición, los resultados de un estudio que demuestra que solo el 2% de los argentinos se alimenta según las normativas de nutrición actuales, por lo que estoy convencido de que, si deseamos generar algún cambio, éste se logrará con los niños en las escuelas, dado que lo que aprendemos ahí, lo mantenemos a lo largo de nuestra vida.

**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 Sociedad Europea de Cardiología, Barcelona 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) 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.

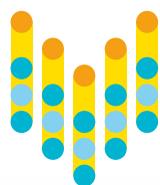
**GADOCOR® 5 - 10:** comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido contiene nebivolol clorhidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión. Insuficiencia Cardíaca Crónica. **POSOLOGIA Y 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 sólo combinando nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg. Insuficiencia cardiaca crónica: El tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) 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 cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca, 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 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 cardiaca, 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 cardiaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), Bradicardia (frecuencia cardiaca 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 cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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 cardiacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. Trastornos vasculares: Ocasionales: hipotensión, claudicación intermitente. Desconocidas: extremidades frías/cianóticas, 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 cardiaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo. Otras descritas, posiblemente relacionadas con nebivolol, son empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, 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](mailto: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](http://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 esteres 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2016.

BISOPIL® 2.5 - 5 - 10 mg: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido contiene bisoprolol fumarato 2.5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Agente beta-bloqueante, selectivo. INDICACIONES: Hipertensión. Angina de pecho. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, con función ventricular sistólica izquierda reducida junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y opcionalmente, con digitálicos. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Hipertensión / Angina de pecho: Adultos: Se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg al día. Pacientes de edad avanzada: Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible. Pacientes con insuficiencia renal o hepática: En pacientes con trastornos funcionales hepáticos o renales de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día. Interrupción del tratamiento: El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos: 1,25 mg una vez al día durante una semana, si es bien tolerado aumentar a 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si es bien tolerado aumentar a 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si es bien tolerado aumentar a 5 mg una vez al día durante 4 semanas, si es bien tolerado aumentar a 7,5 mg una vez al día durante 4 semanas, si es bien tolerado aumentar a 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día. Se recomienda una estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de la dosis. Modificación del tratamiento: Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, se puede considerar una disminución gradual de la dosis. En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o considerar su interrupción. La reintroducción y/o el ajuste de dosis de bisoprolol se debe tener en cuenta siempre y cuando el paciente esté de nuevo estable. CONTRAINDICACIONES: Bisoprolol está contraindicado en: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico i.v., shock cardiogénico, bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos), síndrome del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, hipotensión, asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y formas graves de síndrome de Raynaud, combinaciones con floctafenina y sultoprida, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: El tratamiento con bisoprolol de la insuficiencia cardiaca crónica estable debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis. La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio del estado cardíaco. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular. Si se interrumpe bruscamente el tratamiento, existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica. Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con: hipertensión o angina de pecho acompañada de fallo cardíaco, broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores en forma concomitante. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los agonistas beta-2 puede tener que aumentarse, diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia, ya que pueden enmascarse los síntomas de la hipoglucemia (p. ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración), ayuno prolongado, tratamientos de desensibilización en curso. Como otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el resultado terapéutico esperado, bloqueo AV de primer grado, angina de Prinzmetal, enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias pueden verse acentuadas, especialmente al inicio del tratamiento), anestesia general. En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el periodo post-operatorio. Actualmente, se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente informado del tratamiento con beta-bloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia. En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de beta-bloqueantes (p. ej., bisoprolol) se realizará tras evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio. Bisoprolol no debe administrarse en pacientes con feocromocitoma hasta haber instaurado previamente el tratamiento alfa-bloqueante. Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de una tirotoxicosis pueden quedar enmascarados. REACCIONES ADVERSAS: Trastornos cardíacos: Frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Ocasionales: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (en pacientes con angina de pecho o hipertensión), bradicardia (en pacientes con angina de pecho o hipertensión). Raras: dolor de pecho. Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión. Ocasionales: hipotensión ortostática. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: alteraciones del sueño, depresión. Raras: pesadillas, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: mareos, cefaleas. Raras: desmayo. Trastornos oculares: Raras: disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto), conjuntivitis. Trastornos del oído y del laberinto: Raras: deterioro de la audición. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Ocasionales: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas. Raras: rinitis alérgica. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, y estreñimiento. Trastornos hepato biliares: Raras: hepatitis. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea), los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Ocasionales: debilidad muscular y calambres. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Raras: trastornos de la potencia sexual. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: fatiga. Ocasionales: astenia (en pacientes con angina de pecho o hipertensión). Exploraciones complementarias: Raras: aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT). Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: BISOPIL® 2.5, 5 y 10mg: envases 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2016

# 90

AHORA SUS PACIENTES CUENTAN CON LA MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE OMEGA 3 <sup>(1)</sup>



## Omecap<sup>®</sup> 90

OMEGA 3 al 90%

### Eficacia natural<sup>(2)</sup>



Cada cápsula blanda de OMECAP<sup>®</sup> 90 contiene: Ácidos Omega 3 esteres etílicos al 90%

PRESENTACIÓN

**30**  
CÁPSULAS  
BLANDAS



REFERENCIAS: 1. Prospecto de Omecap<sup>®</sup> 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



Para mayor información, leer el prospecto completo del producto en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

Gador   
Al Cuidado de la Vida

NUEVO

# Bisopil<sup>®</sup>

Bisoprolol 2,5 - 5 - 10 mg

CARDIOSELECTIVO DE AMPLIA COBERTURA<sup>1</sup>



Posee **alta selectividad** por los receptores  $\beta_1$ <sup>2</sup>

**Disminuye la presión arterial** de manera rápida y eficaz<sup>3</sup>

Está indicado en **pacientes diabéticos compensados y/o con dislipemias**<sup>4,5,6</sup>

**Reduce las hospitalizaciones** por agravamiento de IC<sup>1</sup>

1 TOMA DIARIA



Presentaciones: **2,5 - 5 - 10 mg** x 30 comprimidos

MOLÉCULA APROBADA POR EMA Y FDA



1. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13. 2. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. PLoS One. 2013 Sep 10;8(9):e72102. 3. Krämer B, Balsler J, Stubbig K, Krämer G, Kübler W. Comparison of bisoprolol with other beta-adrenoceptor blocking drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11:S46-57. 4. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11:S96-9. 5. Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 2001 May; 23(4):305-16. 6. Fritzh G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(1):77-80.