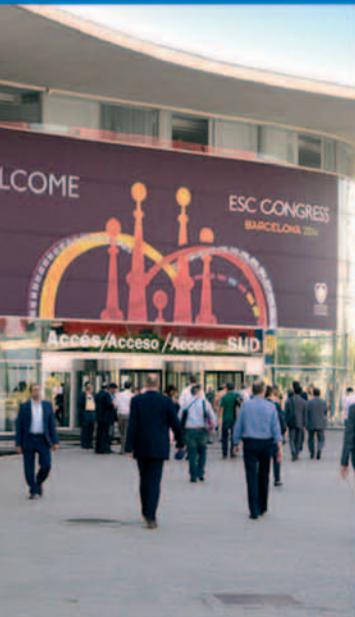


Colección

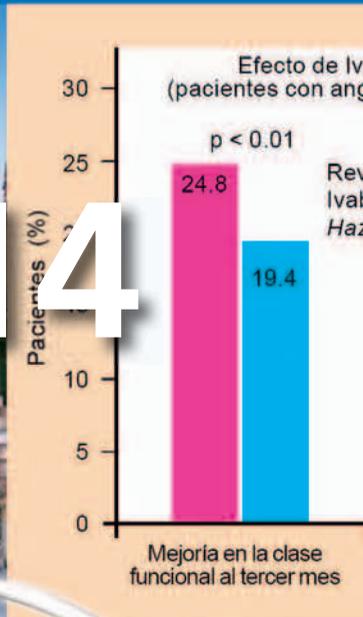
QUID NOVI?

Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Año 5, Vol. 6, N° 4

CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA



Barcelona 2014



Sociedad Iberoamericana de Información Científica



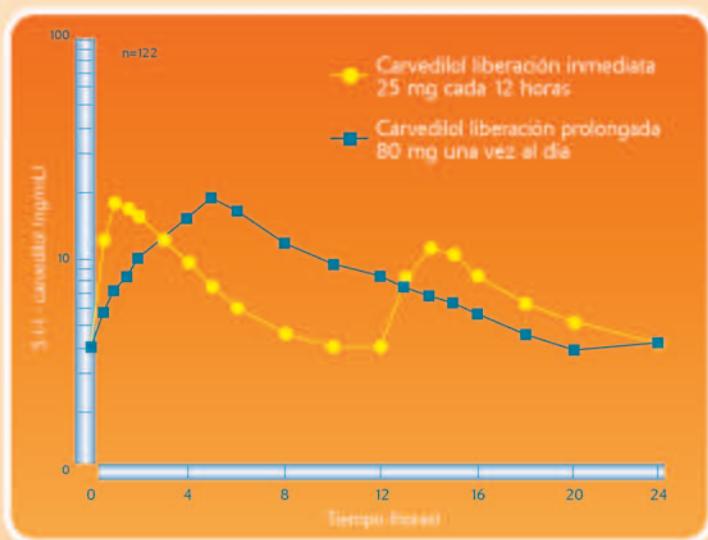
Filtten[®] LP

CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

- Farmacocinética de carvedilol de liberación prolongada vs. carvedilol de liberación inmediata¹



- Eficacia sostenida y control de la HTA durante las 24hs.¹
- Tabla de equivalencias a Filtten[®] LP²

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol		Dosis diaria de las cápsulas de FILTEN [®] LP
3.125 MG (2 veces al día)	→	10 MG (1 vez al día)
6.25 MG (2 veces al día)	→	20 MG (1 vez al día)
12.5 MG (2 veces al día)	→	40 MG (1 vez al día)
25 MG (2 veces al día)	→	80 MG (1 vez al día)



Presentaciones:

Envases con 28 y 30 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, conteniendo 10, 20, 40 y 80 mg de carvedilol.

pami 60%

IOMA



1. Frishman WH y col; Controlled-release carvedilol in the management of systemic hypertension and myocardial dysfunction; Vasc Health Risk Manag 2008;4(6):1387-400. 2. Prospecto Filtten LP - Gador S.A. - Fecha última revisión ANMAT: Abr. 2009.

Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, Barcelona 2014



Dr. Marcelo Trivi
Médico Cardiólogo.
Jefe de Cardiología Clínica,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Director Científico de Quid Novi?,
Serie Cardiología



Ingreso al congreso.

Introducción	<i>Pág. 4</i>
Novedades del Congreso	<i>Pág. 4</i>
Unidad temática I: Insuficiencia cardíaca	<i>Pág. 4</i>
Unidad temática II: Cardiopatía isquémica	<i>Pág. 5</i>
Unidad temática III: Cardiología intervencionista	<i>Pág. 7</i>
Unidad temática IV: Arritmias	<i>Pág. 8</i>
Unidad temática V: Prevención	<i>Pág. 8</i>
Comentarios y conclusiones	<i>Pág. 10</i>

Introducción

Barcelona no deja de sorprender. Sigue tan bonita y pujante como siempre. Llama la atención, sin embargo, la profusión de banderas de Catalunya, en oposición a la bandera de España, que sólo flamea en los organismos oficiales.

Es mi tercer Congreso Europeo de Cardiología en Barcelona: las tres veces, en sitios diferentes, cada vez más grandes. El actual se desarrolló en un predio nuevo: Fira Barcelona (Feria de Barcelona), en las afueras de la ciudad (más precisamente, en L'hospitalet), unas tres estaciones de tren suburbano desde Plaza de España. El inmenso complejo está rodeado de varios edificios, también nuevos, y hoteles de cuatro y cinco estrellas. Como el arribo es por transporte público, se pueden imaginar la multitud que viaja en las horas pico, cuando comienzan y terminan las sesiones.

Novedades del Congreso

En un programa variado y extenso se presentaron varios estudios importantes que pasaremos a detallar.

Como es costumbre, la mayoría de los argentinos (calculo alrededor de cien) estuvo presente en la mesa conjunta de las Sociedades Europea y Argentina de Cardiología, que esta vez trató el abordaje del infarto agudo de miocardio (IAM) en Europa y la Argentina.

Para esta edición de *Quid Novi?* seleccionamos un estudio o dos por unidad temática, que desarrollamos en extenso, presentados en las sesiones *hot line* (línea caliente). Se han elegido:

Insuficiencia cardíaca: CONFIRM y PARADIGM-HF.

Cardiopatía isquémica: SIGNIFY.

Cardiología intervencionista: ATLANTIC.

Arritmias: X-Vert.

Prevención: ODYSSEY.

Unidad temática I: Insuficiencia cardíaca

CONFIRM-HF. El hierro es fundamental para el funcionamiento y la supervivencia de los seres vivos. La deficiencia de hierro puede generar, a nivel celular, disfunción mitocondrial y enzimática y alteraciones en el transporte celular; a nivel tisular, causa remodelado inadecuado y, a nivel clínico, disminución de la capacidad de ejercicio, alteraciones cognitivas e, incluso, la afectación de la supervivencia.

El déficit de hierro es una comorbilidad frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) estable y en aque-

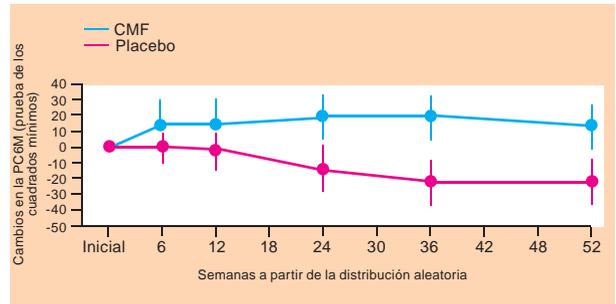


Figura 1. Mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) en pacientes que recibieron carboximaltosa férrica ([CMF] celeste) o placebo (fucsia).

llos que son internados por IC descompensada. Por su parte, los pacientes con déficit de hierro e IC presentan una peor clase funcional, menor calidad de vida y mayor mortalidad, independientemente del grado de anemia. Si bien el hierro se absorbe por vía oral, su absorción es irregular y la intolerancia digestiva es muy frecuente. Cuando el déficit es grave, es difícil corregirlo por vía oral, en tanto que la administración intramuscular es muy dolorosa e irritante; por eso se tiende a corregir la hiposideremia con hierro por vía intravenosa, que requiere varias sesiones de goteo. La carboximaltosa férrica se administra en 15 minutos y requiere menos sesiones para corregir la falta de hierro.

El objetivo del trabajo CONFIRM-HF fue evaluar el efecto de la corrección del déficit de hierro con carboximaltosa férrica, sobre la capacidad funcional, en pacientes con IC. Respecto del protocolo, fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 301 pacientes con IC y clase funcional habitual II/III, con fracción de eyección menor del 45% y que presentaban déficit de hierro, demostrado por un valor de ferritina sérica < 100 ng/ml. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o carboximaltosa férrica, por vía intravenosa (fase de corrección: 1 000 mg a 2 000 mg por vía intravenosa; fase de mantenimiento: 500 mg, por la misma vía, si el déficit no se había corregido en la fase previa).

El objetivo principal fue la variación en la prueba de caminata de 6 minutos, en la semana 24 de seguimiento. Los objetivos secundarios abarcaron la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular, las internaciones por IC y la mejoría en la clase funcional y la calidad de vida. Los resultados del CONFIRM-HF señalaron que el grupo que recibió carboximaltosa férrica tuvo una mejoría estadísticamente significativa en la prueba de caminata, dado que se verificó un aumento de 33 ± 11 me-



tros en la distancia recorrida, en relación con el placebo ($p = 0.002$; ver Figura 1). En el grupo que recibió hierro por vía intravenosa también mejoró la clase funcional en la semana 24 ($p = 0.004$) y la calidad de vida, y presentó menor cantidad de internaciones por IC descompensada que el grupo placebo (HR: 0.30; intervalo de confianza del 95%: 0.14 a 0.64; $p = 0.0019$). No hubo diferencias significativas respecto de la mortalidad.

En pacientes sintomáticos, con IC crónica y déficit de hierro, el tratamiento con carboximaltosa férrica por vía intravenosa mejora, a los 2 años, la capacidad funcional, los síntomas y la calidad de vida. Además, podría reducir el número de hospitalizaciones por IC, si bien se necesitaría otro trabajo para afirmar esta hipótesis, pues el cálculo de la muestra se realizó sobre la base de la capacidad funcional.

PARADIGM-HF. El estudio *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF) fue presentado por Milton Packer, EE.UU., famoso investigador en IC, en especial del antagonismo neurohumoral y mentor del uso de carvedilol en este síndrome. Se exploró el uso de un inhibidor del receptor de la neprilisina (llamados genéricamente por su sigla en inglés, ARNI) y del receptor de la angiotensina, el LCZ696 (aún no tiene nombre), contra un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), más precisamente, enalapril, en pacientes con IC. Fue publicado simultáneamente con su presentación en el *New England Journal of Medicine*.

La neprilisina es una enzima que degrada péptidos natriuréticos y bradiquininas vasodilatadoras, que son beneficiosos en la IC, por lo que su efecto es contraproducente en esta enfermedad. Para entenderlo fácilmente, el LCZ696 es un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II), como el valsartán, que además bloquea la neprilisina (Figura 2). Por su mecanismo de acción y su efecto doble sobre el sistema renina-angiotensina y sobre las bradiquininas, es similar a un IECA; de hecho, tiene ambas virtudes: las de los ARA II y las de los IECA. Este agente fue comparado contra enalapril y, para los más viejos y memoriosos (dos características que no siempre van juntas), se ha comparado el PARADIGM-HF con el estudio CONSENSUS, el primer ensayo que demostró los beneficios de los IECA, y en especial del enalapril, en la IC (Figura 2).

Según los autores, los resultados sugirieron que el tratamiento con LCZ696 en pacientes con IC reduce un 20% la mortalidad cardiovascular y general y las internacio-

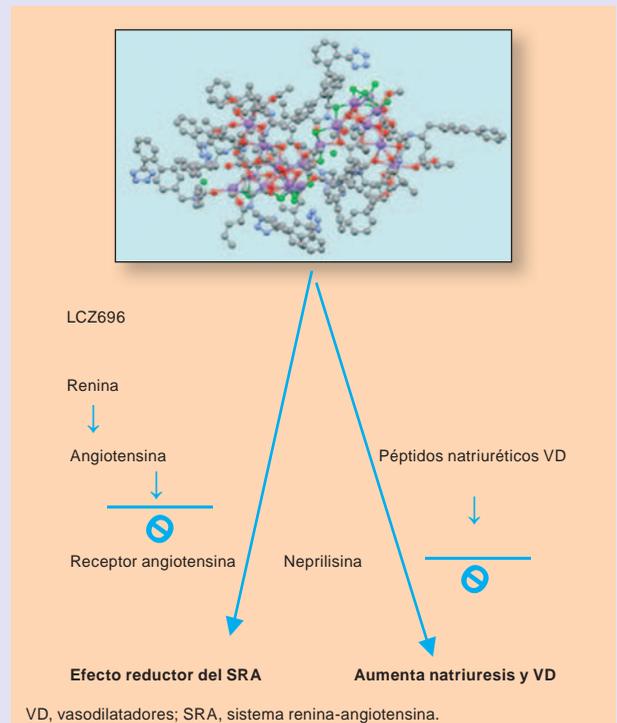


Figura 2. Efecto del LCZ696: bloqueo del receptor de angiotensina e inhibición de la enzima que degrada péptidos natriuréticos vasodilatadores.

nes por descompensación, con menos efectos adversos y sólo con algo más de hipotensión sintomática.

La repercusión, tanto en las revistas especializadas como en los comentarios de expertos, ha sido ampliamente favorable para el estudio PARADIGM-HF. Sin embargo, se debe ser cauto con el impacto clínico de un fármaco que aún se encuentra en proceso de investigación. Veremos si los estudios que se llevarán a cabo de ahora en más confirman los hallazgos auspiciosos del PARADIGM-HF.

Unidad temática II: Cardiopatía isquémica

SIGNIFY. La ivabradina es un bloqueante de los canales *If* del nódulo sinusal; así, su efecto casi exclusivo reside en reducir la frecuencia cardíaca (FC). De hecho, su efecto selectivo, que no afecta otras propiedades del miocito, salvo el cronotropismo, la diferencia del resto de las drogas bradicardizantes.

Originalmente desarrollada como antiarrítmico, sus propiedades bradicardizantes favorecen su uso en la angina de pecho y en la cardiopatía isquémica en general. La

relación directa entre FC y consumo de oxígeno miocárdico pone un fundamento fisiológico a esta estrategia. La ivabradina se evaluó en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular, sin IC, en el estudio BEAUTIFUL. A pesar de que el punto final principal no se alcanzó (el resultado del estudio fue negativo), en el subgrupo de pacientes sintomáticos con angina de pecho y FC > 70 se observó un beneficio muy claro. Posteriormente, el estudio SHIFT mostró resultados alentadores en pacientes con IC.

El *Study assessINg the morbidity-mortality beNefits of the Ifinhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease without heart failure* (SIGNIFY) vino a completar la trilogía de megaestudios multicéntricos con ivabradina. En este caso, se eligieron pacientes con cardiopatía isquémica crónica y buena función ventricular. Respecto del protocolo, el estudio se realizó en 51 países e incluyó a casi 20 000 pacientes, 9 500 sujetos por grupo. Los criterios de inclusión se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio SIGNIFY: criterios de inclusión.

Edad ≥ 55 años
Enfermedad coronaria estable
Algún factor de riesgo adicional (incluida la angina de pecho en clase funcional ≥ II)
Fracción de eyección ≥ 40%, sin insuficiencia cardíaca
Frecuencia cardíaca ≥ 70 latidos/minuto

Luego de un período de *run in* de 2 a 4 semanas, cuando se trató de incrementar al máximo las dosis de beta bloqueantes, para no tener que modificarlas durante el seguimiento (a 2 años), los pacientes fueron asignados al azar a un grupo placebo o a ivabradina, con una dosis inicial de 7.5 mg, cada 12 horas, para luego ajustarla a 5 mg o 10 mg cada 12 horas, para tratar de mantener la FC entre 50 y 60 latidos/minuto en reposo.

No hubo diferencias significativas importantes en las características basales, como es de esperar en un estudio de grandes dimensiones. La media de edad fue de 65 años, un 70% eran varones y la FC media fue de 77 latidos/minuto. Un 70% de los pacientes tenía infarto previo y un porcentaje similar, revascularización previa. El 40% de los participantes era diabético.

El punto final principal fue la combinación de mortalidad cardíaca e infarto de miocardio no fatal y, en forma pros-

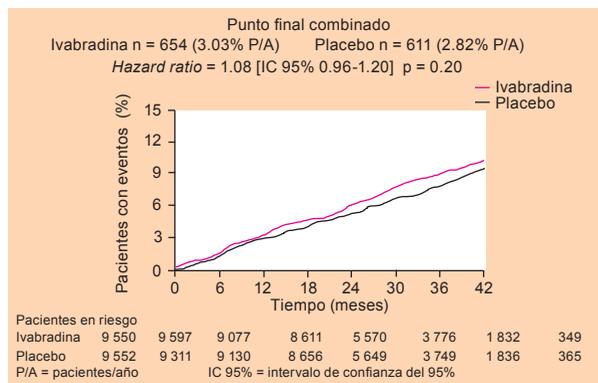


Figura 3. Resultados del estudio SIGNIFY. No se observan diferencias entre la rama de ivabradina y de placebo en el punto final principal combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio.

pectiva, se planteó el análisis del subgrupo de pacientes con angina en clase funcional ≥ II, por considerar que era el que iba a obtener mayor beneficio.

Los resultados pueden observarse en los gráficos siguientes. A pesar de una reducción significativa de la FC, de aproximadamente 10 latidos/minuto, que podría anticipar un efecto favorable, el agregado de ivabradina fue absolutamente neutro, sin diferencias con el placebo en la población total (Figura 3). Además, en el subgrupo sintomático se observó un aumento significativo del punto final combinado (Figura 4).

Hay varias hipótesis para explicar estos resultados: en primer lugar, por azar. Así como en el estudio BEAUTIFUL se señaló que el subgrupo de pacientes con angina mejoró y, en el presente trabajo, empeoró, ambas situaciones pueden deberse al azar. Es una explicación que no puede desecharse.

En segundo lugar, las interacciones farmacológicas. Los pacientes que recibían drogas que interfieren con el metabolismo de la ivabradina a nivel del sistema enzimático citocromo P450 presentaron un 100% más de IAM. A partir de este estudio, las asociaciones con diltiazem, verapamilo y ketoconazol se consideran contraindicadas. En tercer lugar, la reducción excesiva de la FC. Se verificó un claro aumento de la bradicardia, probablemente asociado con que casi la mitad de los pacientes recibió 20 mg diarios de ivabradina, una dosis superior a la recomendada en la práctica clínica. No obstante, no quedó claro el mecanismo por el que la bradicardia puede incrementar los eventos como muerte o IAM. No se observó una curva en forma de J, es decir, exceso de mortalidad o IAM con menor FC.

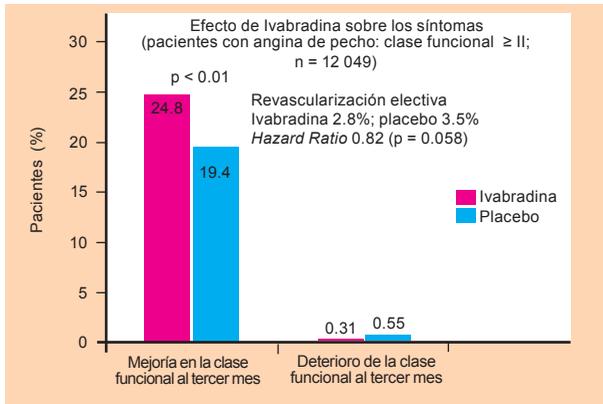


Figura 4. Resultados del estudio SIGNIFY en el subgrupo de pacientes con angina de pecho moderada o grave.

Por último, la reducción excesiva de la presión diastólica por la bradicardia. Lo que, *a priori*, parece una explicación improbable, puede que sea la correcta. Si se observó una curva en J en este caso: a menor presión diastólica, mayor mortalidad.

Así, los investigadores concluyeron que el estudio SIGNIFY no apoya el uso de ivabradina para reducir la FC en pacientes con cardiopatía isquémica sin disfunción ventricular, con el objetivo de mejorar el pronóstico, aunque el agente sí induce la mejoría sintomática. Se debe ser cuidadoso en no administrar dosis muy elevadas, que generen bradicardia sintomática o hipotensión diastólica, y en no combinarla con antagonistas bradicardizantes clásicos.

Unidad temática III: Cardiología intervencionista

ATLANTIC. El tratamiento intervencionista inmediato se ha vuelto de elección para el abordaje de los síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST. No sólo hay que abrir rápido la arteria ocluida con angioplastia sino también evitar la reoclusión. Para evitar la reoclusión, en gran medida producida por trombosis del *stent*, la doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel ha sido fundamental. Recientemente, se ha demostrado la superioridad del ticagrelor sobre el clopidogrel en este escenario, por lo que todas las normas recomiendan su uso. Sin embargo, el momento óptimo de administrar ticagrelor no está claro.

El estudio ATLANTIC exploró la hipótesis de que el ticagrelor, administrado en el traslado en la ambulancia, es superior al empleado en el ingreso hospitalario en

pacientes con IAM con supradesnivel del segmento ST. Los criterios de inclusión del presente protocolo fueron la presencia de síndrome coronario agudo con supradesnivel del segmento ST, edad mayor de 18 años, aleatorización desde los 30 minutos de iniciados los síntomas y en un tiempo menor de 6 horas, tiempo electrocardiograma-balón menor de 120 minutos y traslado del paciente en ambulancia.

El punto final principal fue la resolución del supradesnivel del segmento ST mayor de 70% y el flujo TIMI 3 en la angiografía posterior a la angioplastia. Además, se consideró la trombosis del *stent* y la seguridad (principalmente, el sangrado).

En este estudio fueron incluidos 1 862 pacientes.

Respecto de los resultados, no se observaron diferencias significativas en el punto final principal, en que tanto la resolución del segmento ST y de la velocidad del flujo coronario fueron similares con el tratamiento prehospitalario o intrahospitalario. La diferencia media en el tiempo entre ambos tratamientos fue de 30 minutos. Se observó mayor trombosis del *stent* en el grupo tratado en el hospital. El nivel de antiagregación con ticagrelor, previo a la angioplastia, fue muy bajo en ambos grupos, y algo mayor, luego de la angioplastia, en el grupo tratado antes del ingreso al hospital (Figura 5).

El estudio ATLANTIC puede y debe interpretarse como un ensayo con resultado neutro; es decir, no pudo demostrarse la hipótesis que señala que el tratamiento en la ambulancia es mejor que en el hospital. Sin embargo,

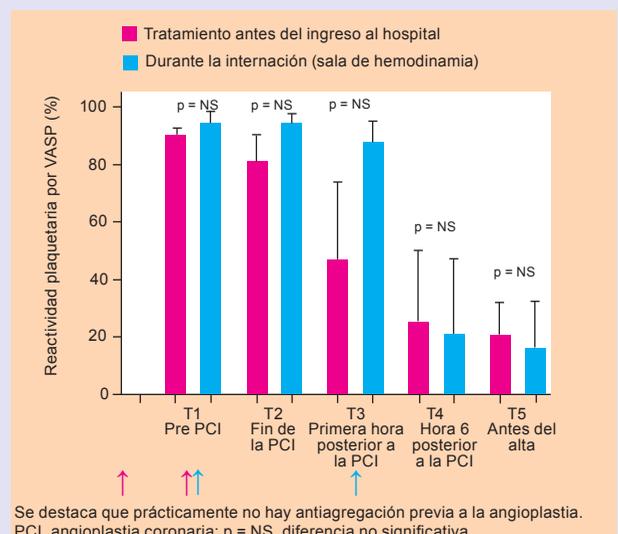


Figura 5. Reactividad plaquetaria medida por técnica de fosfoproteína estimulada con vasodilatadores (VASP) en el estudio ATLANTIC. La antiagregación reduce la reactividad plaquetaria.

deben considerarse algunos puntos: en primer lugar, la diferencia en tiempo entre ambos tratamientos fue muy corta, midió casi lo mismo. Este fenómeno ocurre en todos los estudios de tratamiento en la ambulancia. Se trata de no demorar en el hospital y se “aceitan” mecanismos antes oxidados para no perder tiempo y que el estudio (y el hospital) pueda ser criticado por demoras excesivas. El resultado es que se acortan las diferencias de tiempo y es difícil demostrar beneficios.

En segundo lugar, en ambas ramas los pacientes no habían recibido un tratamiento correcto de antiagregación al iniciar la angioplastia. Si bien el ticagrelor actúa muy rápido en voluntarios sanos, parece no hacerlo en el IAM; así, administrarlo antes puede ser mejor, preferentemente en el primer contacto médico.

En tercer lugar, se detectaron más trombosis del *stent* con la administración más tardía, lo que podría explicarse por el efecto antiagregante obtenido con la terapéutica empleada ya en el hospital. Por último, la seguridad fue muy buena; es decir, no hubo mayor sangrado, como sí se observó con prasugrel en otros estudios.

En conclusión, a pesar de que el estudio ATLANTIC no pudo demostrar la hipótesis de los beneficios del tratamiento prehospitalario con ticagrelor en el IAM, parece que la administración de esta droga debe ser más precoz que tardía, para evitar la infrecuente, pero temida, trombosis del *stent*.

Unidad temática IV: Arritmias

X-Vert. La cardioversión eléctrica es muy eficaz para reinstalar el ritmo sinusal normal para diversas arritmias, en especial, la fibrilación y el aleteo auricular. La única complicación esperable, aunque temible, es la cardioembolia asociada con el procedimiento, que se previene eficazmente con anticoagulación. De las diferentes formas de anticoagulación, el esquema recomendado consiste en realizar el procedimiento luego de 3 semanas de anticoagulación eficaz con dicumarínicos.

La introducción de los nuevos anticoagulantes abre una opción interesante para estos pacientes. La anticoagulación adecuada se obtiene más rápidamente y en forma más sostenida, lo que podría facilitar este pretratamiento a la cardioversión eléctrica.

El estudio X-Vert exploró esta hipótesis, comparando la eficacia y la seguridad del rivaroxabán respecto de la warfarina para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con FA que serían sometidos a cardioversión eléctrica electiva.

Fueron incluidos en el protocolo 1 500 pacientes con FA no valvular, de más de 48 horas de evolución, a los que se les indicó cardioversión eléctrica. No se incluyeron pacientes con episodios tromboembólicos previos, sangrado activo, insuficiencia renal grave, en tratamiento con otras drogas antitrombóticas –a excepción de dosis bajas de aspirina– o trombos o masas endocavitarios.

Los participantes fueron divididos en dos grupos: cardioversión precoz (entre 1 y 5 días con ecotransesofágico previo) o tardía (21 días). En cada uno de los grupos, los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a rivaroxabán en dosis de 20 mg, una vez al día, o warfarina ajustada por rango internacional normalizado (RIN) entre 2 y 3. Luego de la cardioversión se continuó con el tratamiento 42 días (6 semanas).

El punto final principal fue la combinación de eventos tromboembólicos, IAM y muerte cardiovascular. Los resultados del estudio X-Vert señalaron que no hubo diferencias en el punto final principal entre los dos tratamientos. Se observaron muy pocos eventos tromboembólicos: 5 entre los 1 000 sujetos asignados a rivaroxabán (0.5%) y 5 entre los 500 pacientes que recibieron warfarina (1%).

El tiempo hasta la cardioversión fue similar en el grupo de tratamiento precoz y algo menor en el grupo que recibió rivaroxabán en forma tardía. Los sangrados también fueron muy pocos: 6 sangrados mayores en el grupo tratado con rivaroxabán y 4 en el grupo que recibió warfarina.

Los investigadores concluyeron que el estudio X-Vert favoreció el uso de rivaroxabán como tratamiento adyuvante a la cardioversión eléctrica de la FA, dado que causa similares eventos embólicos y sangrado en comparación con la warfarina, pero logra el efecto más rápidamente y en forma más consistente.

Unidad temática V: Prevención

ODYSSEY-LONG TERM. En pacientes de alto riesgo cardiovascular, en especial los jóvenes que han tenido un evento cardiovascular, la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a menos de 70 mg/dl disminuye la recurrencia de nuevos eventos cardiovasculares. Hoy, el único grupo eficaz de fármacos para lograr estas metas son las estatinas. Sin embargo, 1 de cada 4 pacientes no logra estos objetivos o no tolera estos fármacos, debido a hepatotoxicidad o miotoxicidad. El alirocumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la PCSK9, una proteína que “marca” al receptor de LDL para su degradación. Al inhibir la PCSK9, evita que

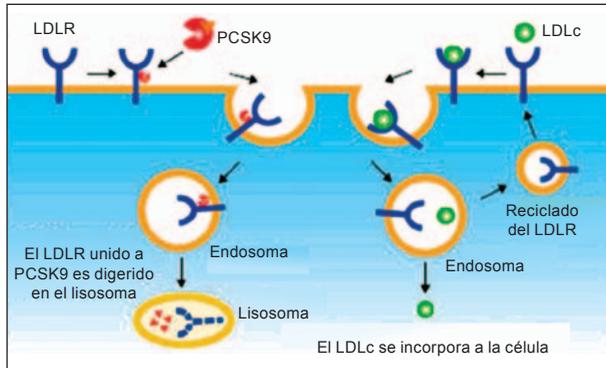


Figura 6. Al unirse la partícula PCSK9 al receptor LDL (LDLR) permite su endocitosis y degradación. Al bloquearla con el alirocumab, el LDLR sigue captando lipoproteínas de baja densidad del plasma.

los receptores de LDL se degraden, por lo que se reciclan y pueden volver a la superficie del hepatocito para continuar captando partículas de LDL (Figura 6).

Ya se realizaron trabajos en fase II con alirocumab. Este agente resultó muy eficaz para reducir el colesterol cuando se añade a la terapia clásica con estatinas.

El objetivo del estudio ODYSSEY-LONG TERM fue evaluar la seguridad, la tolerancia y la eficacia a largo plazo de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o con alto riesgo cardiovascular, que no lograban la meta de LDLc con dosis altas de estatinas. Este estudio forma parte de una familia de 14 ensayos ODYSSEY, en fase III, que investigan el mismo anticuerpo con distintos protocolos.

El estudio fue multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y en fase III. Se incluyeron 2 341 pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, incluso aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con un valor de LDLc > 70 mg/dl, aunque recibieran terapia con la máxima dosis de estatina tolerada. Los participantes fueron aleatorizados a un grupo placebo y a un grupo de alirocumab, que recibió una dosis de 150 mg, cada 2 semanas, por vía subcutánea.

Se llevó a cabo un análisis intermedio predefinido de seguridad cuando todos los pacientes cumplieron un año

de tratamiento y cuando aproximadamente el 25% de ellos alcanzó los 18 meses de terapia.

El objetivo principal fue el porcentaje de descenso del LDLc en la semana 24 de tratamiento. Luego se realizó un análisis preespecificado para evaluar la eficacia (a la semana 52) y la seguridad (a la semana 78). Se efectuó, además, un análisis *post hoc* de seguridad que evaluó los eventos cardiovasculares graves: mortalidad, IAM no fatal y angina inestable que requiriera hospitalización. La media de duración del tratamiento fue de 65 semanas en ambas ramas.

La mediana de edad de la población de estudio fue de 64 años; el 37% fue de sexo femenino y el 35% presentaba diabetes. La media del LDLc inicial fue de 123 mg/dl. En relación con el objetivo principal, el descenso del LDLc a las 24 semanas fue de 61% para el grupo de alirocumab y de 0.8% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). Esta reducción se mantuvo de manera significativa en la semana 52. La media de LDLc alcanzada en el grupo de alirocumab fue de 53 mg/dl, en tanto que en el grupo placebo fue de 123 mg/dl. El descenso del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad también fue significativamente mayor en el grupo de alirocumab, en comparación con el grupo placebo (52% frente a 0%, respectivamente; $p < 0.0001$).

El 6.2% del grupo de alirocumab y el 5.5% del grupo placebo presentó eventos adversos que llevaron a interrumpir la droga, aunque éstos no fueron estadísticamente significativos. Los eventos cardiovasculares aparecieron principalmente en el grupo placebo (3% frente a 1.4%). En conclusión, el tratamiento con anticuerpos monoclonales por vía subcutánea continúa siendo muy promisorio para lograr alcanzar la meta del LDLc en pacientes con hipercolesterolemia que no responde a las estatinas. Como es de esperar, parece que los eventos son menores cuando la meta del LDLc se alcanza con alirocumab. De todas maneras, debe aguardarse el resultado de estudios que valoren eventos como el objetivo principal para incorporar definitivamente esta nueva modalidad de tratamiento para reducir el colesterol en la práctica clínica. Falta poco.

Comentarios y conclusiones

En esta edición de *Quid Novi?* seleccionamos los mejores estudios presentados en el último Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, realizado en Barcelona en los últimos días de agosto y los primeros días de septiembre. Se destacó el estudio CONFIRM-HF, por los beneficios logrados con una nueva formulación de hierro para administración por vía intravenosa (carboximaltosa férrica), que además pone sobre el tapete la importancia del hierro en esta enfermedad, más allá de la anemia, más conocida como factor desfavorable. También se presentó el estudio PARADIGM-HF, en el cual se utilizó un

nuevo compuesto para optimizar el enfoque de la IC. Resta confirmar si los resultados favorables podrán trasladarse al contexto clínico, en términos de la relación costo-beneficio.

La gran decepción fue el SIGNIFY, no tanto porque no haya mostrado resultados favorables, sino porque por primera vez se destaca que la bradicardia puede ser peligrosa, que la ivabradina no es un fármaco inocuo y que no debe combinarse con otras drogas, en especial con diltiazem. Seguiremos informando de las novedades de la cardiología internacional en ediciones futuras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

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

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, Barcelona 2014, 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 Dr. Marcelo Trivi, 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° 11.723.

FILTEN® LP. Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada. Venta bajo receta. Industria Argentina. COMPOSICION: Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada contiene: carvedilol 10, 20, 40 y 80 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA). INDICACIONES: Hipertensión arterial leve y moderada. Angina de pecho estable. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: FILTEN® LP se encuentra disponible para su administración por vía oral en una dosis única diaria como cápsulas con microgránulos de liberación controlada que contienen 10, 20, 40 u 80 mg de carvedilol fosfato. Se recomienda tomar FILTEN® LP una vez al día, por la mañana con alimentos. FILTEN® LP debe tomarse entero sin triturarse, masticarse o dividirse. Se recomienda comenzar con dosis bajas y luego evaluar titulación. Los pacientes que se encuentran recibiendo carvedilol (liberación inmediata) podrán cambiar a FILTEN® LP en base al siguiente esquema: - 6,25 mg diarios (3,125 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 10 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN® LP. - 12,5 mg diarios (6,25 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 20 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN® LP. - 25 mg diarios (12,5 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 40 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN® LP. - 50 mg diarios (25 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 80 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN® LP. Administración alternativa: las cápsulas pueden abrirse cuidadosamente y esparcir los gránulos en una cucharada de puré de manzana. El puré de manzana debe estar tibio para evitar afectar las propiedades de liberación modificada de esta formulación. La mezcla del fármaco y el puré de manzana deben consumirse inmediatamente por completo. No se ha evaluado la absorción de los gránulos esparcidos en otros alimentos. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a los componentes de FILTEN® LP, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado, bradicardia severa (menos de 45-50 lat/min), hipotensión severa (PAS < 85 mmHg), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV-NYHA) que requieran inotrópicos endovenosos, shock cardiogénico, enfermedad del nódulo sinusal, asma bronquial, enfermedades respiratorias crónicas obstructivas, insuficiencia hepática severa, rinitis alérgica, metabolizadores lentos (del tipo debrisoquina y metilfenitoína), infarto agudo de miocardio complicado, acidosis metabólica, edema de glotis, cor pulmonare, administración concomitante con inhibidores de la MAO (con la excepción de Inhibidores de la MAO B). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES. Discontinuación del tratamiento: en forma gradual durante un período de 2 semanas para evitar complicaciones secundarias a un fenómeno de rebote. Insuficiencia cardíaca: se recomienda especial precaución y control de la insuficiencia cardíaca con digitálicos, diuréticos e IECA, antes de comenzar a utilizar carvedilol. Si ocurriera un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante la titulación de la dosis se debe evaluar la suspensión del tratamiento con carvedilol hasta lograr la estabilización del cuadro. Tanto los digitálicos como el carvedilol retardan la conducción auriculoventricular. Angina de Prinzmetal: las sustancias con actividad adrenérgica no selectiva pueden provocar dolores torácicos en los pacientes con angina de Prinzmetal. Si bien este evento no ha sido reportado con el uso de carvedilol, se recomienda especial precaución en estos casos. Enfermedad arterial periférica: el tratamiento con β -bloqueantes podría agravar los síntomas de vasculopatía periférica. No se recomienda administrar carvedilol a pacientes con trastornos terminales de la circulación periférica. En pacientes con claudicación intermitente o con síndrome de Raynaud pueden agravarse los síntomas. Diabetes Mellitus: en los pacientes hipertensos con diabetes mellitus no-insulinodependiente el carvedilol no tuvo ningún efecto sobre la glucemia en ayunas, sobre la glucemia posprandial ni sobre la hemoglobina glicosilada HbA1c. No se necesita modificar la posología de los antihipertensivos. Debido a las propiedades β -bloqueantes de la sustancia activa no se puede excluir la aparición de una diabetes mellitus latente, empeoramiento de una diabetes manifiesta o incluso una inhibición de la regulación antihipoglucémica. Hipotensión y bradicardia: especialmente al inicio del tratamiento o con la titulación de la dosis. La dosis de FILTEN® LP debe ser reducida ante la presencia de bradicardia. Broncoespasmo: carvedilol puede ser utilizado con cautela en los pacientes que no responden al tratamiento con otros antihipertensivos o que no los toleran. En estos casos, se debe utilizar la dosis eficaz más baja para poder reducir la inhibición de agonistas β -endógenos y exógenos. Insuficiencia renal: en algunos pacientes se ha observado deterioro de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar este deterioro son: pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y PAS < 100 mmHg, pacientes con compromiso isquémico coronario y periférico y en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal. Las alteraciones renales observadas con el uso de carvedilol desaparecieron con la suspensión del tratamiento. Hipertiroidismo: los β -bloqueantes pueden enmascarar signos de hipertiroidismo como la taquicardia. La interrupción brusca del bloqueo β -adrenérgico puede exacerbar los síntomas de hipertiroidismo. Feocromocitoma: dado que no hay antecedentes del uso de carvedilol en estos pacientes, debe ser administrado con precaución en pacientes con feocromocitoma. Reacciones anafilácticas: al igual que con otros β -bloqueantes, existe mayor riesgo de sensibilidad frente a alérgenos o de presentar reacciones anafilácticas con el uso de carvedilol. Insuficiencia hepática: el carvedilol es metabolizado ampliamente en el hígado, por lo que la dosis debe ser ajustada en pacientes con compromiso funcional hepático. Psoriasis: los pacientes que sufren de psoriasis o tienen antecedentes familiares de psoriasis no deben recibir β -bloqueantes, sin haber evaluado previamente la relación riesgo/beneficio. Dada la limitada experiencia del uso de carvedilol en las siguientes situaciones terapéuticas, no se recomienda utilizar carvedilol en: hipertensión arterial inestable o secundaria, angor inestable, bloqueo completo de rama. Se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinarias especialmente cuando se inicia el tratamiento o cuando se realiza titulación. REACCIONES ADVERSAS. FILTEN® LP es habitualmente bien tolerado. La hipotensión postural sintomática es el síntoma más importante registrado al comenzar el tratamiento o en la titulación de la dosis (especialmente en pacientes ancianos). Generales: astenia, fatiga, edemas, fiebre, malestar general, aumento o pérdida de peso, infecciones virales, síntomas pseudogripales, sequedad de mucosas. Cardiovasculares: bradicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, sobrecarga hídrica, hipertensión, edemas, dolor torácico, agravamiento de la angina de pecho, bloqueo AV, bloqueo de rama, isquemia, taquicardia, agravamiento de trastornos ya existentes en la circulación periférica. Neurológicas: mareos, insomnio, cefaleas, parestesias, vértigo, alteración de la sensibilidad táctil, somnolencia, aumento de la sudoración, trastornos del sueño, fatiga, dolores, hipoquinesia, alteraciones del humor. Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o constipación, melena, periodontitis. Respiratorias: disnea, congestión nasal, broncoespasmo o asma en pacientes con predisposición, tos, rales, faringitis, bronquitis, sinusitis, rinitis. Genitourinarias: trastornos de la micción, impotencia, albuminuria, hematuria, infecciones urinarias, enfermedad de Peyronie, insuficiencia renal. Dermatológicas: irritación cutánea, prurito, urticaria y reacciones simil líquen plano, lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes, síndrome de Steven Johnson. Musculosqueléticas: calambres musculares, artralgias, dorsolumbalgias, mialgias. Alérgicas: exantema alérgico, anafilaxia. Hematológicas: disminución de la protrombina, púrpura, trombocitopenia, anemia, leucopenia. Visuales y auditivos: trastornos de la visión, irritación ocular y reducción de la secreción lacrimal, tinitus. Metabólicas y nutricionales: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de la uremia, aumento del nitrógeno no proteico, aumento del nitrógeno ureico, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, diabetes mellitus, glucosuria, aumento de la creatinemia, hipokalemia, hiperglucemia, deshidratación, hipervolemia, gota. Alteraciones de Laboratorio: leucopenia, trombocitopenia, alteraciones en los niveles plasmáticos de las transaminasas. PRESENTACIONES: Envase conteniendo 28 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUJ - Buenos Aires. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Abr- 2009.

SINLIP®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10 y 20 mg respectivamente 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. 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. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: es recomendable realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con SINLIP® y en los tres meses posteriores, y luego periódicamente. La dosis de rosuvastatina en casos de insuficiencia hepática severa no debería exceder los 20 mg al día. Si se observa un aumento persistente de las transaminasas séricas superior a 3 veces el límite superior normal, se deberá discontinuar o reducir la dosis. Se ha reportado mialgia no complicada, miopatía y raramente rhabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria. También se reportaron aumentos de la creatininasas (CK). Se debe tener especial atención en los pacientes que presenten factores que predispongan a padecer miopatía: insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada (>65 años). Insuficiencia renal severa: en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30mL/min/1,73m²) que no se encuentran en hemodiálisis, la dosis de SINLIP® debe iniciarse con 5 mg/día y no debe superar los 10 mg/día. Embarazo y Lactancia: dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la de otras sustancias biológicamente

activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. Interacciones farmacológicas: antagonistas de la vitamina K, gemfibrozil, fibratos, niacina, ciclosporina, antiácidos, anticonceptivos orales, lopinavir/ritonavir. REACCIONES ADVERSAS: en estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina discontinuaron la medicación por eventos adversos relacionados con la rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a la droga tiende a aumentar con el aumento de la dosis. Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron: astenia, mialgia, constipación, náuseas y dolor abdominal. Además se informaron los siguientes eventos adversos: dolor torácico, infección, dolor pelviano, dolor de cuello, dolor de espalda, cefalea, síndrome gripal, síncope, depresión, ansiedad, parestesia, vértigo, neuralgia, hipertonía, insomnio, mareos, vómitos, flatulencias, gastroenteritis, faringitis, gastritis, diarrea, dispepsia, absceso periodontal, hepatitis, pancreatitis, fractura patológica, artralgia, artritis, miastenia, miositis, miopatía y rhabdomiólisis, hipertensión arterial, vasodilatación, palpitaciones, angina de pecho, edema periférico, arritmia, diabetes mellitus, equimosis, rash, prurito, rinitis, sinusitis, bronquitis, tos, disnea, asma, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, anemia, reacciones de hipersensibilidad (rash, angioedema, edema facial, urticaria, leucopenia, trombocitopenia), reacciones de fotosensibilidad, aumento en las concentraciones de las transaminasas y CK relacionado con la dosis; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. En pacientes que recibieron las dosis más altas de rosuvastatina (especialmente los que recibieron dosis mayores a las recomendadas), se ha observado proteinuria y hematuria microscópica. También se observó hiperglucemia, anormalidad en las concentraciones de la fosfatasa alcalina, de la glutamil-transpeptidasa, bilirrubina y trastorno de la función tiroidea. PRESENTACIONES: envases con 30 y 60 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: Jul-2010.

PAXON®/ PAXON® 100. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 y 100 mg y excipientes respectivamente. ACCION TERAPEUTICA: antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador. INDICACIONES: hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: se recomienda comenzar el tratamiento con bajas dosis e ir titulando en forma escalonada en base a respuesta. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. ADVERTENCIAS: los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (como aquellos tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con PAXON® y el mismo debe ser iniciado con bajas dosis y evaluar titulación en base a respuesta. Se debe utilizar una dosificación inicial menor en estos casos. Se debe considerar el empleo de una dosificación menor en pacientes con antecedentes de deterioro hepático. Los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina (incluyendo PAXON®) pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria renal de un riñón solitario. Estos cambios son generalmente reversibles con la discontinuación del tratamiento. Pueden observarse cambios en la función renal en pacientes susceptibles. PRECAUCIONES: se debe tener especial precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, deshidratados o con depleción hidrosalina (por uso de diuréticos, dietas hiposódicas estrictas, etc.) pues el losartán puede producir mayor hipotensión arterial. Se aconseja controlar periódicamente la potasemia en sujetos ancianos o con trastornos de la función renal. Interacciones farmacológicas: rifampicina, fluconazol, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, indometacina. Embarazo y lactancia: aunque no hay experiencia con el uso de PAXON® en mujeres embarazadas, los estudios preclínicos realizados con losartán han demostrado lesiones ó muertes fetales y neonatales que podrían estar mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre por lo que el riesgo para el feto aumenta si PAXON® se administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Además, cuando se utiliza durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte del feto. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, PAXON® debe ser suspendido. No se sabe si losartán es excretado con la leche materna. Se debe realizar una evaluación riesgo/beneficio en el caso de mujeres en períodos de lactancia que tienen indicación de recibir. REACCIONES ADVERSAS: losartán es generalmente bien tolerado, ocasionalmente puede producir mareos. Raramente se evidenció hipotensión ortostática dosis-dependiente o rash cutáneo, astenia, fatiga, vértigo y elevación de la TGP que revirtió con la suspensión de la medicación. Puede observarse hiperkalemia. PRESENTACIONES: PAXON®: envases con 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXON®100: envases con 28, 30, 56 y 60 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: Dic-2007.

PAXON® D 50-12,5. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. PAXON® D 100-12,5. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. PAXON® D 100-25. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: antihipertensivo por acción antagonista de los receptores de la angiotensina II y por efecto diurético. INDICACIONES: hipertensión arterial. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: la dosis usual de comienzo y mantenimiento es de un comprimido de PAXON® D 50/12,5 mg administrado una sola vez al día. Para pacientes que no responden a esta dosis puede incrementarse a un comprimido de PAXON® D 100/12,5 mg, una vez al día. De no responder a esta dosis, puede indicarse un comprimido por día de PAXON® D 100/25 mg, siendo ésta la dosis máxima aconsejable. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Anuria. Hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Deterioro hepático o renal: no se recomienda administrar PAXON® D a pacientes con deterioro hepático o renal severo. Hipotensión, desequilibrios electrolíticos: en caso de existir diarrea o vómitos intercurrentes, efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Efectos metabólicos y endocrinológicos: las tiazidas pueden afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. Calcio: las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. Perfil lipídico: el tratamiento con tiazidas se puede asociar con aumentos de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Acido úrico: como el losartán tiene un leve efecto uricosúrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético (la que en algunos pacientes podría presentarse como gota). Reacciones de hipersensibilidad: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Se puede presentar angioedema con la combinación de losartán con hidroclorotiazida. Embarazo y Lactancia: no se recomienda el uso de PAXON® D durante estos períodos. Cuando se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Interacciones farmacológicas: rifampicina/fluconazol, fármacos que pueden producir hiperpotasemia (espironolactona, triamtereno, amilorida, suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico), litio (no se recomienda su uso concomitante con la combinación de losartán e hidroclorotiazida), AINES, alcohol, barbitúricos o narcóticos, antidiabéticos (agentes orales o insulina), otros antihipertensivos, resinas de intercambio iónico, corticoesteroides, ACTH, aminas presoras, relajantes musculares no despolarizantes (ej. tubocurarina). REACCIONES ADVERSAS: No se ha observado ninguna reacción adversa particular de la combinación de losartán con hidroclorotiazida. En general el tratamiento fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y reversibles y no han hecho necesario suspender el tratamiento. Las siguientes reacciones adversas han sido descritas para losartán o para hidroclorotiazida: Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema con tumefacción de laringe y glotis con obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; Hematológicas: vasculitis como la púrpura de Henoch-Schoenlein. Digestivas: hepatitis y diarrea. Respiratorias: tos. Dermatológicas y anexos: urticaria, eritrodermia. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: hiperpotasemia (potasio sérico mayor a 5,5 mEq/L), aumento de la alanino-aminotransferasa. PRESENTACIONES: PAXON® D 50-12,5: envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXON® D 100-12,5 / PAXON® D 100-25: envases con 28 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: Sep-2007.

GADOLIP® 45 y 135. Cápsulas de liberación prolongada. Venta bajo receta. Industria Argentina. COMPOSICION: Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Acido fenofibrato 45 y 135 mg respectivamente y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: activador del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α). INDICACIONES: Tratamiento Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta. GADOLIP® está indicado como

complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria. Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa. GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta. GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir GADOLIP® como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada de GADOLIP® pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día. Terapéutica Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta. GADOLIP® 135 mg puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. Hipertrigliceridemia Severa. La dosis inicial recomendada de GADOLIP® es de 45 a 135 mg una vez al día. Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta. La dosis de GADOLIP® es de 135 mg una vez al día. Insuficiencia Renal. El tratamiento con GADOLIP® deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. Pacientes Geriátricos. La dosis para los pacientes ancianos se seleccionará en base a la función renal. CONTRAINDICACIONES: pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis. Pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables. Pacientes con colecistopatía preexistente. Mujeres en período de lactancia. Pacientes con hipersensibilidad al Ácido fenofibrato, al fenofibrato de colina o al fenofibrato. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Músculo Esquelético. La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rhabdomiólisis. Los datos derivados de estudios de observación sugieren que el riesgo de desarrollar rhabdomiólisis se ve aumentado cuando los fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo. Creatinina Sérica. Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. Las elevaciones en la creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, sin evidencia de aumentos adicionales en la creatinina sérica con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los niveles basales después de la suspensión de la terapéutica. Función Hepática. El Ácido fenofibrato administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). Se deberá controlar la función hepática, incluida la ALT (TGP) sérica en forma periódica mientras dure el tratamiento con GADOLIP® y suspender la terapéutica si los niveles enzimáticos siguen superando las 3 veces el límite superior del rango normal. Colelitiasis. GADOLIP®, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colelitiasis. El tratamiento con GADOLIP® deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares. Anticoagulantes Orales Concomitantes. GADOLIP® puede potenciar los efectos anticoagulantes de cumarínicos orales prolongando el tiempo de protrombina/RIN. Pancreatitis. Reacciones de Hipersensibilidad. Cambios Hematológicos. Después de la iniciación del tratamiento con Ácido fenofibrato y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematocrito y leucocitos. Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria. No se ha establecido el efecto de GADOLIP® sobre la morbimortalidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes existentes entre GADOLIP® y el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, los hallazgos de los siguientes estudios clínicos aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con estos fibratos también pueden aplicarse a GADOLIP®. Tromboembolia Venosa. En el estudio FIELD, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) se registraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió fenofibrato que en el que recibió placebo. Interacciones farmacológicas: Anticoagulantes Orales, Secuestradores de Ácidos Biliares, Ciclosporina, Carcinogénesis, Tumorigénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis y fertilidad con fenofibrato de colina o Ácido fenofibrato. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el Ácido fenofibrato, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del Ácido fenofibrato. Embarazo. Embarazo Categoría C. No se ha establecido la seguridad de GADOLIP® en mujeres embarazadas. GADOLIP® podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Cuando GADOLIP® se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina. Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas. Lactancia. GADOLIP® no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. Empleo en Pediatría. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GADOLIP® en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos. Empleo en Geriatría. Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal. Insuficiencia Renal. Se deberá evitar el empleo de GADOLIP® en pacientes con insuficiencia renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Disfunción Hepática. El empleo de GADOLIP® no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática. REACCIONES ADVERSAS: Trastornos Gastrointestinales. Constipación, diarrea, dispepsia, náuseas. Trastornos Generales y en el Sitio de Administración. Fatiga, dolor. Infecciones. Nasofaringitis, sinusitis, infecciones respiratorias altas, bronquitis, gripe e infección urinaria. Exámenes Complementarios. ALT elevada, AST elevada, creatinina-cinasa aumentada y enzimas hepáticas aumentadas. Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo. Artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, mialgia, dolor en extremidad. Trastornos del Sistema Nervioso. Mareos, cefalea, insomnio. Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos. Tos y dolor faringolaríngeo. Trastornos Vasculares. Hipertensión. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: May-2010.

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO



ÚNICO FIBRATO APROBADO
POR FDA PARA UTILIZAR EN
COMBINACIÓN CON ESTATINAS

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

- Único ácido fenofibrato con minicomprimidos de liberación prolongada
- Aprobado en administración concomitante con estatinas ¹
- Formulación con óptima seguridad y tolerabilidad (en monoterapia o en combinación) ²
- Logra un aumento del HDL-C superior a lo reportado en monoterapia con fenofibrato ³
- Posee mejores características de absorción sobre fenofibrato ⁴
- Permite administración independientemente de las comidas ¹⁻²



1 TOMA DIARIA

INDICADO EN: ¹

Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.
Tratamiento concomitante con estatinas para el manejo de la dislipidemia mixta.
Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

PRESENTACIONES:

Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 45 mg de ácido fenofibrato.

Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 135 mg de ácido fenofibrato.



1. Prospecto Gadolip® - Gador S.A. Fecha última revisión: Mayo-2010. 2. Moutzouri E y col. Management of dyslipidemias with fibrates alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibrato acid. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6:525-529. 3. Jones PH y col. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibrato acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study; *Atherosclerosis* 2009 May;204(1):208-15. 4. Zhu T y col. Comparison of the gastrointestinal absorption and bioavailability of fenofibrato and fenofibrato acid in humans; *J Clin Pharmacol* 2010 Aug;50(8):914-21.



Para poder superar
las metas Ud. requiere



SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 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:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos,
conteniendo 5, 10 y 20 mg de rosuvastatina.



1: Adaptado de 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. Efthymiadis A. Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises?. Angiology 2008 Apr-May; 59(2 Suppl):62S-4S. 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.

PAXON[®]

LOSARTAN

PAXON[®]D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

AHORA TAMBIÉN
DISPONIBLE POR



Eficacia antihipertensiva con protección de órgano blanco¹⁻⁴

PAXON[®]

LOSARTAN 50mg

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

PAXON[®]D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON[®]100

LOSARTAN 100mg

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

PAXON[®]D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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



PAXON[®]D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

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



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



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