

Colección

# QUID NOVI?

Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
Año 7, Vol. 7, Nº 5

## CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE HIPERTENSIÓN



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



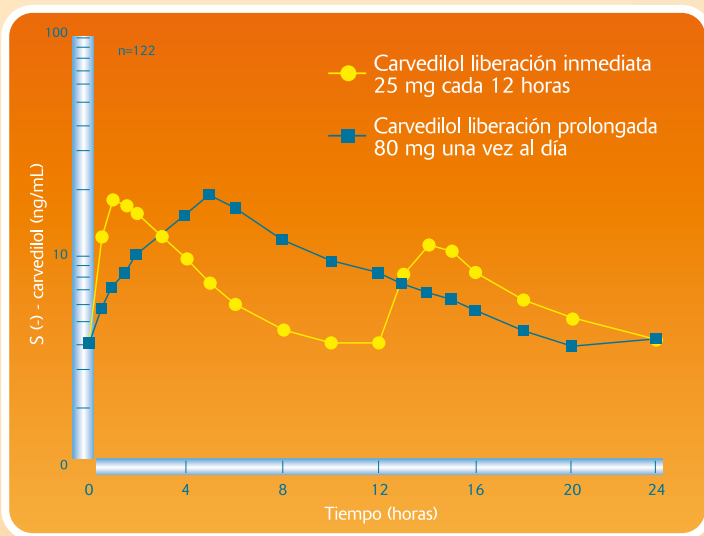
# Filtten® LP

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 inmediata<sup>1</sup>



- Eficacia sostenida y control de la HTA durante las 24hs.<sup>1</sup>
- Tabla de equivalencias a Filtten®LP<sup>2</sup>



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



**Presentaciones:**

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



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 Hipertensión, París 2016



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



**Dr. Daniel Piskorz**  
 Médico Cardiólogo, especialista en hipertensión arterial.  
 Vicepresidente de la Federación Argentina de Cardiología 2016;  
 Presidente Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2011-2013;  
 Director del Centro de Investigaciones Cardiovasculares  
 del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina.  
 Corresponsal científico destacado.

## Introducción

Asistir al Congreso de la Sociedad Europea de Hipertensión es siempre una experiencia revitalizadora. Sin lugar a dudas, es una oportunidad extraordinaria para tomar contacto con los científicos y pensadores más brillantes en esta temática. Su sorprendente capacidad de análisis e interpretación de los resultados de los estudios publicados en los últimos años, y de los que se presentan en el propio evento, permite a los asistentes tener una idea cabal del "estado del arte" en hipertensión arterial y, por otra parte, constituye un gran estímulo para continuar llevando a cabo los proyectos propios de los presentes, y al mismo tiempo, generar propuestas innovadoras de investigación. Indudablemente, es un evento muy recomendable para agendar. Este año, el Congreso Europeo de Hipertensión y Protección Cardiovascular se realizó en el *Palais des Congrès* de París, muy cercano al Bosque de Boulogne y a pocas cuadras del Arco del Triunfo y los Campos Elíseos. En esta ocasión se conjugaron la belleza de la "ciudad de la luz" y la accesibilidad y comodidad del centro de convenciones en el marco del bullicio que genera la realización de la Eurocopa UEFA 2016.

3000 temas libres, los que son publicados en un volumen indexado de la revista *Journal of Hypertension*, órgano oficial de la *European Society of Hypertension* y la *International Society of Hypertension*, la segunda publicación con mayor factor de impacto dedicada a la hipertensión arterial.



Auditorio central del *Palais des Congrès* de París.

La presente publicación de *Quid Novi?* podría tener dos enfoques diferentes: uno particular, dirigido a discutir las situaciones específicas y puntuales expuestas durante el congreso; y otro más general, que por la riqueza de los contenidos del evento resultó más interesante: el epidemiológico o poblacional, entender la enfermedad hipertensión arterial en todo su contexto, abarcando temas como inicio de la terapéutica, objetivos del tratamiento, o adhesión a la terapia, de extremas controversias en esta época, y al mismo tiempo, como se verá en el desarrollo, íntimamente relacionados entre sí, y que como muy inteligentemente lo denominó en una de sus presentaciones el Prof. Josep Redón: *Hipertensión arterial, episodio 2016*; vale decir, la hipertensión arterial es un tema abierto para la comunidad médica interesada, las discusiones actuales son sólo una etapa más en esta historia, y seguramente continuarán en el futuro. Quizás por ello sea tan apasionante.



Entrada al *Palais des Congrès* de París.

El congreso fue organizado por la *French Hypertension Society*, y presidido por el profesor Xavier Jeunemaitre. Desde hace muchos años, la Sociedad Europea de Hipertensión ha dado a sus congresos una orientación clara, y ello se ve expresado en el nombre: Hipertensión y Protección Cardiovascular; por lo tanto, su contenido no se reduce sólo a presentar temas de hipertensión arterial, sino que engloba todos aquellos involucrados en la prevención cardiovascular, como dislipidemias y diabetes, entre otros. Para tener una idea de la relevancia de la reunión científica, durante los tres días del congreso se presentan temas libres orales, en más de diez maratónicas sesiones plenarias simultáneas, y otras tantas salas de pósters de hasta 25 presentaciones; por lo expuesto, es un congreso que recibe y acepta más de



Participantes y asistentes al simposio conjunto Sociedad Europea de Hipertensión – Sociedad Latinoamericana de Hipertensión.

**Unidad temática I: Inicio del tratamiento antihipertensivo**

Como es tradicional desde los últimos años, en el marco de este evento científico se lleva a cabo la Sesión Conjunta Sociedad Europea de Hipertensión - Sociedad Latinoamericana de Hipertensión. Uno de sus participantes más destacados en esta oportunidad fue el Prof. Josep Redón, de Valencia, España, quien presentó su conferencia titulada *Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo: ¿qué hay de nuevo?* Desde 2011 se han publicado cuatro guías o recomendaciones de práctica médica de sociedades científicas internacionales del ámbito de la hipertensión arterial; en ese año, las del Instituto para la Excelencia Clínica del Reino Unido; en 2013, las de las sociedades europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología, y en 2014, las de la Sociedad Estadounidense de Hipertensión Arterial y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial en forma conjunta, y las de la Sociedad y el Colegio Estadounidense de Cardiología, además de una publicación no oficial del grupo seleccionado para confeccionar el JNC 8; así como dos guías nacionales, las de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial y las del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología. La disparidad de criterios de los expertos nacionales e internacionales es alarmante; en algunas de ellas se propone que el inicio del tratamiento debería ser, en las personas hipertensas de bajo riesgo cardiovascular, cuando la presión arterial (PA) es mayor de 140-90 mm Hg; pero por otra parte, según el grupo JNC 8, se debe comenzar el tratamiento en sujetos mayores de 60 años sólo si la PA supera los 150-90 mm Hg,

mientras que según las guías inglesas sólo debe iniciarse ante una PA por encima de 150-95 mm Hg en el período diurno. No menos controvertida es la indicación de inicio del tratamiento con combinaciones de fármacos, desde el inexpressivo concepto: “cuando se presenta una marcada elevación de la PA” de las guías europeas, pasando por no señalar concepto alguno ni mencionar este apartado en las guías inglesas, hasta indicarlo sólo cuando la PA supere los 160-100 mm Hg, según el grupo JNC 8. Por lo tanto, el lector no experto en la temática es sometido a una gran confusión sobre cómo proceder en su práctica rutinaria (Tabla 1). La relación lineal, continua y directa entre las cifras de PA y el riesgo de presentar un evento cardiovascular es reconocida, y el beneficio principal del tratamiento antihipertensivo es reducir la PA. Sin embargo, en los últimos años, y quizá como consecuencia de las ideas vertidas en las recomendaciones de los expertos previamente mencionadas, el concepto de “cuanto más bajo mejor” ha sido puesto en discusión, y simultáneamente se ha enfatizado la idea “cuanto antes mejor”.

La reciente publicación del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) fue intensamente debatida en el 26° Congreso Europeo de Hipertensión y Protección Cardiovascular. Este estudio, aleatorizado y controlado pero abierto, presentó como hipótesis primaria que un tratamiento intensivo, que disminuyera la PA sistólica (PAS) a menos de 120 mm Hg, podría reducir significativamente un punto final primario compuesto (infarto agudo de miocardio [IAM], síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST [SCASEST], accidente cerebrovascular [ACV], insuficiencia cardíaca descompensada y muerte cardiovascular [CV]), respecto de un tratamiento convencional cuyo objetivo fuera

**Tabla 1.** Resumen de las recomendaciones de las principales sociedades científicas internacionales de hipertensión arterial.

	NICE 2011	ESH/ESC 2013	ASH/ISH 2014	AHA/ACC/CDC 2013	JNC 8 2014
<b>Definición HTA</b>	≥ 140-90 y diurno ≥ 135-85	≥ 140-90	≥ 140-90	≥ 140-90	-
<b>Inicio drogas en bajo riesgo</b>	≥ 160-100 o diurno > 150-90	≥ 140-90	≥ 140-90	≥ 140-90	< 60 a ≥ 140-90  < 60 a ≥ 150-90
<b>BB primera línea</b>	No	Sí	No	No	No
<b>Diuréticos</b>	Clortalidona Indapamida	Tiazidas Clortalidona Indapamida	Tiazidas Clortalidona Indapamida	Tiazidas	Tiazidas Clortalidona Indapamida
<b>Inicio combinaciones</b>	-	Marcada elevación PA	≥ 160-100	≥ 160-100	≥ 160-100
<b>Objetivos PA</b>	< 140-90 ≥ 80 a < 150-90	< 140-90 ≥ 80 a < 140-150	≥ 140-90 ≥ 80 a ≥ 150-90	< 140-90 PA más baja en algunos pacientes, incluidos gerontes	< 140-90 < 60 a < 150-90
<b>Objetivos PA en diabetes</b>	-	< 140-85	< 140-90	< 140-90 se puede considerar PA más baja	< 140-90

Fuente: Boletín mensual de la *International Society of Hypertension*.

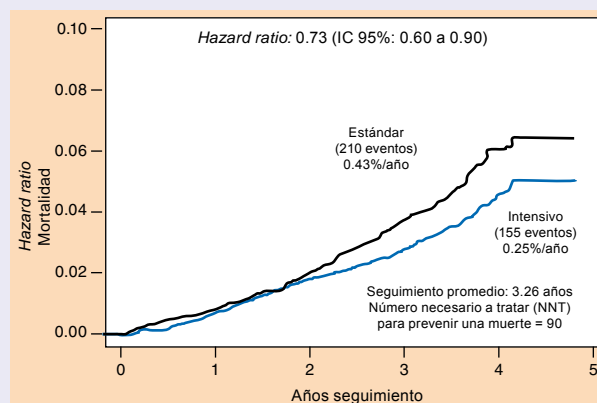


disminuir la PAS a menos de 140 mm Hg. Se incluyeron pacientes con PAS entre 130-180 mm Hg, tratados o no, de hecho, más del 90% ya estaban bajo tratamiento, con uno de los siguientes factores de riesgo asociado: enfermedad CV clínica o subclínica, excepto ACV previo; filtrado glomerular calculado menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; puntaje de riesgo de Framingham a diez años  $\geq$  15%, o edad  $\geq$  75 años; por otra parte, se excluyeron los pacientes diabéticos. En este diseño, uno de los primeros comentarios que se deben destacar, es que se presenta un claro y evidente sesgo, de los 9361 sujetos incluidos, al inicio del estudio 6174 presentaban una PAS < 145 mm Hg, y por lo tanto, de los 4683 pacientes incluidos en la rama de tratamiento estándar, en 3114 casos (66.5% de la muestra), se trataba prácticamente de un estudio en el que se continuaba la terapéutica previa sin modificaciones, excepto, como se verá más adelante, por las drogas preferidas por la investigación; vale decir entonces, que sólo a los pacientes del grupo de tratamiento intensivo les fue ofrecida una nueva intervención terapéutica.

La muestra seleccionada de pacientes no coincidía con los presupuestos y cálculos estadísticos del estudio, ya que se planteó que el ensayo debía incluir un 35% de individuos de 75 años o más edad y, en realidad, éstos fueron el 28.2% de los seleccionados; un 50% de mujeres, y fueron sólo el 35.6%; un 40% de individuos de raza blanca, y fueron el 57.7%; y finalmente, un 46% de los sujetos debía presentar un filtrado glomerular calculado < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y fueron sólo el 28.3%. A pesar de lo expuesto, el riesgo CV a diez años según el puntaje de Framingham promedio fue 20.1%. Es muy importante destacar que casi el 5% de los pacientes retiraron su consentimiento para participar en el estudio luego de haber sido aleatorizados, en el 2.6% de los casos la intervención terapéutica debió ser interrumpida, y un 3% de los pacientes se perdieron en el seguimiento; este último aspecto es muy trascendente, ya que quien está habituado a participar de los ensayos clínicos controlados sabe que los pacientes perdidos en el seguimiento para el análisis estadístico deben ser considerados como fallecidos, y un 3% de pérdida impacta definitivamente sobre las pequeñas diferencias que se pueden detectar hoy en un ensayo clínico controlado. Sin lugar a dudas, y como quedará claro más adelante, ésta es una gran debilidad del estudio SPRINT.

La PAS promedio en la aleatorización fue idéntica en ambos grupos: 139.7 mm Hg, y se redujo, con el tratamiento estándar, a 134.6 mm Hg, y con el tratamiento intensivo, a 121.5 mm Hg. La mortalidad CV fue 37 pacientes (tasa 0.25%/año) en el tratamiento intensivo y 65 pacientes (tasa 0.43%/año) en el tratamiento estándar, con un *hazard ratio* (HR) de 0.57; intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0.38 a 0.85 ( $p < 0.005$ ). En la discusión de estos datos se debe recordar que se perdieron en el seguimiento 154 pacientes en el tratamiento intensivo y 121 participantes en el tratamiento estándar, que como se mencionó previamente para el análisis estadístico deben ser considerados fallecidos, por lo que la mortalidad total en el grupo de tratamiento intensivo fue de 155 pacientes, y en

el tratamiento estándar de 210 pacientes, con un número necesario a tratar durante 3.26 años para prevenir una muerte de 90 pacientes. Por lo expuesto, el número de sujetos perdidos en el seguimiento supera significativamente la cantidad de eventos fatales CV, y también los totales (Figura 1).



**Figura 1.** Mortalidad total en el estudio SPRINT, de acuerdo con la rama de objetivos de PAS asignada.

Fuente: SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373(22):2103-2116, Nov 2015.

El beneficio principal del tratamiento de la hipertensión arterial es la reducción del riesgo de ACV, siendo este el único punto final duro en el que se ha demostrado que no existe un nadir de descenso de la PAS para obtener beneficios (cuanto más bajo mejor); sin embargo, en el estudio SPRINT no hubo diferencias en la prevención de este punto final duro con el tratamiento intensivo, y lo mismo ocurrió con la incidencia de los SCASEST o el IAM, todos ellos componentes del punto final primario; en cambio, sí se detectaron diferencias en los casos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, 62 (tasa 0.41%/año) con tratamiento intensivo y 100 (tasa 0.67%/año) con tratamiento estándar (HR 0.62; IC 95%: 0.45 a 0.84;  $p < 0.002$ ). Este resultado también merece un comentario. Es reconocida la debilidad del síndrome clínico de insuficiencia cardíaca como punto final de un estudio, es por ello que, por lo general, es considerado sólo como un evento secundario. La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial presentan un síndrome clínico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, y las últimas guías europeas de insuficiencia cardíaca requieren para el diagnóstico del síndrome de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada el diagnóstico por imágenes de la disfunción diastólica.

El estudio SPRINT no aplicó estos criterios, lo que magnifica la fragilidad de este resultado. Pero, además, existe un factor de confusión adicional en este aspecto. En el apéndice de la publicación del estudio, *The New England Journal of Medicine*, se presenta en una tabla la medicación que recibían los pacientes en la visita más reciente previa al cierre de la investigación; en ella se puede observar que el 67% de los sujetos en la rama de tratamiento intensivo recibían diuréticos (54.9% de tipo tiazídicos), y 42.9% (33.3% tipo tiazídicos) en el grupo de tratamiento estándar. No cabe la menor duda de que este tratamiento ha influido sobre

el resultado de un punto final de por sí blando y, en este contexto, debemos preguntarnos si el tratamiento intensivo previene la aparición de nuevos casos de insuficiencia cardíaca, beneficio pasible de ser adjudicado a la disminución de la PA, o si simplemente el uso de diuréticos evita el empeoramiento o la descompensación de casos de insuficiencia cardíaca preexistentes y latentes, en cuyo caso el beneficio es adjudicable sólo a las efectos farmacológicas de las drogas. Se podría postular que la falta de beneficios en la prevención del ACV, y por el contrario, los beneficios positivos en términos de prevención de la insuficiencia cardíaca, se deberían a una cantidad insuficiente de eventos informados, es decir que se tratara de un error estadístico de tipo 2; sin embargo, fueron informados 132 casos de ACV y 162 casos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y la reducción no significativa de los primeros fue 53% vs. 33% significativa de los segundos; por lo tanto, por estos aspectos metodológicos no se pueden explicar los resultados. En conclusión, parece prudente conservar un valor de PAS > 140 mm Hg para iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo.

## Unidad temática II: Objetivos del tratamiento

El Prof. Giuseppe Mancia (Italia), en el marco de un *workshop* sobre tópicos específicos titulado *Curva J en hipertensión: ¿regresó el debate!*, en el cual fue relator del tema “Estado actual de los objetivos de presión arterial”, expresó sus inquietudes e incertidumbres acerca de los objetivos terapéuticos en hipertensión arterial a la luz de los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados publicados.

Las guías de las sociedades europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología establecen como objetivos terapéuticos una PAS entre 130 y 140 mm Hg, lo más cercano posible al primero de estos valores, y una PA diastólica (PAD) entre 80 y 85 mm Hg. Las guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial y las del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología adhieren a este concepto, y consideran los mismos objetivos para el tratamiento de la hipertensión arterial. En una revisión publicada por el Prof. Alberto Zanchetti en *Journal of Hypertension* durante 2009, se observó que en realidad ningún ensayo clínico controlado publicado hasta aquel año había demostrado que descensos por debajo de 130 mm Hg en la PAS se asociaran con reducciones en la incidencia de

eventos cardiovasculares. Por otra parte, también en ese mismo año y en la misma revista, el Prof. Peter Sleight publica un análisis *post hoc* del estudio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), en el que describe que disminuciones de la PAS por debajo de 126 mm Hg incrementan la mortalidad cardiovascular y el riesgo de IAM durante el tratamiento de la hipertensión arterial, y al mismo tiempo, se verifica que no existe un valor de PAS por debajo del cual no se alcancen beneficios en la reducción del riesgo de ACV. Previamente al estudio SPRINT se publicaron otros dos trabajos, cuyo diseño central estuvo dirigido a determinar los objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos. El primero de ellos fue el ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), que evaluó en sujetos hipertensos y diabéticos si disminuir las PAS por debajo de 120 mm Hg era más beneficioso que reducirla a menos de 140 mm Hg. El ACCORD mostró que la estrategia más intensiva reducía la incidencia de ACV en forma significativa en un 41%, pero incrementaba significativamente la mortalidad total en 7% y la mortalidad CV en 6%. El otro estudio fue el SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial*), que aleatorizó pacientes con un infarto lacunar reciente a dos objetivos de descenso de PA: entre 130-149 mm Hg vs. < 130 mm Hg, con el objeto de demostrar que este último valor era más beneficioso respecto de las recurrencias de ACV primariamente, y luego de eventos CV mayores y mortalidad, y logró definir que una PAS entre 120-128 mm Hg y una PAD entre 65-70 mm Hg es en la que se detecta el menor riesgo de eventos. Estos ensayos clínicos controlados fueron seguidos de múltiples metanálisis y revisiones del tema (Tabla 2).

Es muy importante discutir y tratar de comprender las enormes diferencias que se observan entre el SPRINT y los otros estudios diseñados para contestar la misma pregunta, si un tratamiento intensivo es mejor que un tratamiento estándar. Una de las primeras observaciones es la metodología para medir la PA. El SPRINT es el primer ensayo clínico controlado que utiliza una novedosa estrategia: la medición no asistida de la PA, en la que el paciente se encuentra aislado en una habitación, sin la presencia de médicos ni enfermeros, y en forma automática, luego de 5 minutos de reposo, el dispositivo efectúa tres mediciones separadas por uno o dos minutos. Esta metodología se estima que elimina por completo el fenómeno de guardapolvo blanco; en un trabajo del Dr. Filipovsky publicado este año en la revista *Blood Pressure* se estimó que una PAS domiciliaria de 137.7 ± 17.7 mm Hg y una PAS de consultorio

**Tabla 2.** Resultados de estudios y un metanálisis previo a la publicación del SPRINT, donde se analizan los resultados de la comparación de objetivos de PA, intensivos vs. estándar.

Verde: resultados beneficiosos estadísticamente; rosa: resultados que incrementan el riesgo, con significación estadística o no; amarillo: resultados sin significación estadística.

Estudio	Punto final primario	Mortalidad total	Mortalidad CV	Enfermedad coronaria	ACV	Insuficiencia cardíaca
SPRINT	25%	27%	43%	17%	11%	38%
ACCORD	12%	7%	6%	13%	41%	16%
SPS3	16%	3%	14%	12%	19%	-
Metanálisis	9%	12%	5%	7%	9%	5%

Fuente: Disertación “Evidencias de los recientes ensayos clínicos controlados: SPRINT vs. los estudios HOT, ACCORD y SPS3” del Prof. Josep Redón, Valencia, España.



de  $146.9 \pm 20.8$  mm Hg podrían corresponder a una PAS automatizada de  $131.2 \pm 21.8$  mm Hg. Por lo expuesto, se supone que para un valor de corte de normalidad de PA en consultorio de 140-90 mm Hg el valor para la PA automatizada sería 125-82 mm Hg. En este punto, se debe formular una pregunta muy importante: ¿debemos fijar como valores para el diagnóstico de HTA, de normalidad de PA y de objetivos terapéuticos aquellos obtenidos con la metodología del estudio SPRINT? Parece claro que las metodologías y los resultados no son comparables, y que por lo tanto no se deberían modificar los objetivos terapéuticos cuando se utilicen técnicas convencionales de medición de la PA en el consultorio. En cambio, la Sociedad Canadiense de Hipertensión sí recomienda este procedimiento, ya que al momento actual se está aplicando en el 40% de los casos. En un análisis de subgrupos del estudio SPRINT se analizaron los resultados de acuerdo con los niveles de PAS al ingreso: aquellos con PAS  $\leq 132$  mm Hg; PAS entre  $> 132$  y  $< 145$  mm Hg; y PAS  $\geq 145$  mm Hg. Se podría decir que pertenecían a cada uno de estos subgrupos un tercio de la muestra total de pacientes del estudio. Llamativamente, sólo los pacientes con PAS al ingreso  $\leq 132$  mm Hg se beneficiaron con el tratamiento intensivo, algo difícil de comprender, ya que es conocido que cuanto mayor es la PA mayor es el beneficio absoluto de su tratamiento, aun cuando el beneficio relativo sea el mismo, y por lo tanto, mayor la probabilidad de que un resultado sea estadísticamente significativo. Por lo expuesto, se podría suponer que aquellos pacientes que ingresaron al ensayo con la PAS controlada según el concepto clásico se beneficiaron con pequeños descensos de la PAS, en cambio, aquellos que ingresaron con su PAS no controlada no se beneficiaron con las reducciones más significativas de la PAS (Tabla 3).

En función de lo expuesto, en el futuro se deberá establecer entre este valor de PAS inicial de 132 mm Hg, y el valor de PAS de 121 mm Hg al que llegaron, en promedio, los pacientes de la rama de tratamiento intensivo del estudio SPRINT, el objetivo de PAS más favorable para todos los pacientes hipertensos.

Otro subgrupo de pacientes en el que los objetivos de PA merecen particular atención es el de los sujetos de edad avanzada. El estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) incluyó pacientes hipertensos de más de 80 años de edad, con una PAS entre 160 y 199 mm Hg y una PAD  $< 110$  mm Hg, y se planteó un objetivo terapéutico de 150-80 mm Hg. La

hipótesis primaria intentaba demostrar que una combinación de fármacos antihipertensivos, compuesta por un bloqueante del sistema renina-angiotensina, asociado con un diurético tipo tiazida, era superior al placebo para reducir la incidencia de ACV. Se debe recordar que hasta el momento del inicio de este estudio no se conocían datos sobre el beneficio de tratar sujetos hipertensos de más de 80 años de edad. El HYVET mostró una reducción significativa del 30% en la incidencia de infartos cerebrales, del 64% en insuficiencia cardíaca y del 21% en la mortalidad total con el tratamiento activo.

Como se mencionó previamente, el estudio SPRINT incluyó sujetos mayores de 50 años de edad con una PAS entre 130-180 mm Hg, tratados o no, con un factor de riesgo CV adicional, entre los que se consideró una edad de 75 años o más. El estudio incluyó 2636 individuos con esta última condición, de los 9361 aleatorizados, y en el análisis de subgrupos los sujetos mayores de 75 años mostraron una reducción significativa del 33% en la incidencia del punto final primario combinado con el tratamiento intensivo; en cambio, en los menores de esa edad, si bien el punto final primario se redujo en un 20% con el objetivo terapéutico de PAS  $< 120$  mm Hg, este resultado no alcanzó significación estadística. Al igual que en el estudio principal, en este análisis de subgrupos preespecificado por el estudio, de los 2636 pacientes mayores de 75 años se obtuvo información completa en 2510, vale decir que el porcentaje de pérdida del seguimiento, 4.8%, fue mayor que en la población total; por otra parte, las pérdidas fueron mayores entre los pacientes considerados más frágiles y con mayor discapacidad para deambular, precisamente los que más frecuentemente presentaron los eventos cardiovasculares duros. La mortalidad total en la rama de tratamiento intensivo fue 73 personas (5.54%), muy similar a la cantidad de individuos perdidos del seguimiento, 62 (4.71%), mientras que en la rama de tratamiento estándar fue 107 pacientes (8.11%) con una pérdida de seguimiento de 64 pacientes (4.85%) (Tabla 4). Ya se discutió la relevancia de esta información y su impacto en los resultados, por lo que es redundante reiterarlo.

En este subgrupo de pacientes tampoco se verificaron beneficios con el tratamiento intensivo en la reducción de ACV, IAM, SCASEST, ni la mortalidad CV. En cambio, el tratamiento intensivo sí redujo el riesgo de hospitalizaciones por

Tabla 3. Punto final primario en el estudio SPRINT, de acuerdo con la PAS inicial.

PAS	Tratamiento intensivo n° pacientes con eventos / n° total	Tratamiento convencional n° pacientes con eventos / n° total	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p interacción
$\leq 132$ mm Hg	71/1583 (4.5)	98/1553 (6.3)	0.70 (0.51 - 0.95)	0.77
$> 132$ mm Hg a $< 145$ mm Hg	77/1489 (5.2)	106/1549 (6.8)	0.77 (0.57 - 1.03)	
$\geq 145$ mm Hg	95/1606 (5.9)	115/1581 (7.3)	0.83 (0.63 - 1.09)	

Fuente: SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 373(22):2103-2116, Nov 2015.

**Tabla 4.** Punto final primario en el estudio SPRINT, de acuerdo con la edad de ingreso.

	Tratamiento intensivo n° pacientes con eventos / n° total	Tratamiento convencional n° pacientes con eventos / n° total	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p interacción
<b>Edad</b>				0.32
< 75 años	142/3361 (4.2)	175/3364 (5.2)	0.80 (0.64 - 1.00)	
≥ 75 años	101/1317 (7.7)	144/1319 (10.9)	0.67 (0.51 - 0.86)	

Fuente: SPRINT Research Group. *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control.* N Engl J Med 373(22):2103-2116, Nov 2015.

insuficiencia cardíaca; 35 pacientes (0.86% eventos/año) vs. 56 pacientes (1.41% eventos/año), con un HR de 0.62, un IC 95% de 0.40 a 0.95, y un valor de p < 0.03. Al igual que en el estudio principal, en este subestudio se observa mayor utilización de diuréticos en el grupo de tratamiento intensivo que en el de tratamiento estándar, 61.7% vs. 42.3%, y en este caso, las diferencias son tanto con las tiazidas como con los bloqueantes del receptor mineralocorticoideo.

### Unidad temática III: Adhesión al tratamiento

La problemática de la baja adhesión al tratamiento antihipertensivo fue extensamente discutida durante el 26° Congreso Europeo de Hipertensión y Protección Cardiovascular. En una muy interesante mesa redonda, titulada *Desafíos en el tratamiento del paciente hipertenso con múltiples comorbilidades*, de la que participaron los profesores Giuseppe Mancina (Italia), José María Castellano (España) y Enrico Agabiti Rosei (Italia), se analizó la temática. En este contexto, se deben diferenciar claramente tres conceptos:

**Adhesión:** Es la extensión durante la cual el comportamiento de las personas en cuanto a ingesta de medicación, seguimiento de la dieta y ejecución de los cambios en el estilo de vida está de acuerdo con las recomendaciones del proveedor de salud.

**Cumplimiento:** Tiene el mismo significado que adhesión, pero se prefiere este último término, ya que cumplimiento implica que el paciente sigue pasivamente las órdenes del médico, sin que exista una alianza terapéutica entre el paciente y el profesional.

**Persistencia:** Es la duración de tiempo entre el inicio y la interrupción del tratamiento.

Esta situación se asocia con una serie de circunstancias que se analizarán en profundidad, pero que están fuertemente relacionadas con una escasa conducta activa de los pacientes, la inercia terapéutica, la baja tasa de uso de combinaciones y las deficiencias del sistema de salud (Figura 2).

**Tabla 5.** Causas de una mala adhesión al tratamiento en la prevención cardiovascular.

Relacionadas con el paciente	Relacionadas con la enfermedad	Relacionadas con el médico	Relacionadas con el sistema
Problemas psicosociales, particularmente asociados con depresión	Enfermedad asintomática	Seguimiento inadecuado	Disponibilidad y accesibilidad de los pacientes
Deterioro cognitivo	Efectos adversos de la medicación	Afecto y empatía	Costo del tratamiento
Falta de confianza en los beneficios del tratamiento	Complejidad del tratamiento	Escasa comunicación	Apoyo educativo hacia el paciente
Falta de conocimiento de la enfermedad	Agudo vs. crónico	Continuidad de los cuidados	Citas, información y soporte comunitario
Confianza en el médico	Falta de beneficio inmediato	Escasa relación médico-paciente	Provisión de entrenamiento
Satisfacción con el esquema terapéutico	Larga duración	-	-

Fuente: Castellano JM et al. *A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality.* J Am Coll Cardiol 64(6):613-621, Ago 2014.



**Figura 2.** Causas de la baja adhesión al tratamiento antihipertensivo.

Fuente: Disertación *El gap entre la eficacia y la efectividad del tratamiento en pacientes con alto riesgo cardiovascular.* Prof. Giuseppe Mancina (Italia).

El Dr. José Luis Castellano, de España, una de las figuras emergentes en el mundo de la prevención cardiovascular, y promotor entusiasta del uso de la polipíldora para resolver la problemática de la adhesión en las enfermedades crónicas CV, describe sus causas, clasificándolas en relacionadas con el paciente, con la enfermedad, con el médico y con el sistema de salud (Tabla 5). El concepto de polipíldora surge de una publicación de Wald y Law en 2003, y consiste en administrar en un solo comprimido múltiples medicamentos dirigidos a la prevención primaria o secundaria de las enfermedades CV. En el estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*)





publicado por la Dra. Chow en JAMA, en 2013, la Argentina fue considerada como un país de ingresos medios-altos; se incluyeron 7424 sujetos, de los cuales el 24.8% recibía tratamiento antihipertensivo, y en uno de cada tres casos la PA era  $\geq 160-100$  mm Hg, en tanto que en uno de cada dos la PA fue  $\geq 140-90$  mm Hg. Si bien de los 142 042 sujetos incluidos en el PURE sólo el 15.8% recibía fármacos, la frecuencia de falta de control fue llamativamente menor que en nuestro país: 24.2% con PA  $\geq 160-100$  mm Hg, y 40.8%  $\geq 140-90$  mm Hg. En los países de ingresos medianos-altos sólo el 32.3% de los pacientes que reciben tratamiento tienen su PA  $< 140-90$  mm Hg, y en Sudamérica, el 35.5%, cifra ésta superior a las mundiales, del 32.5%.

En ese mismo estudio se evaluó la calidad global de la dieta mediante una adaptación del *Alternative Healthy Eating Index* y la realización de actividad física a través del *International Physical Activity Questionnaire*. El 45.1% de los entrevistados en los países de ingresos medianos-altos recibía una alimentación saludable y el 29.9% tenía una actividad física intensa; a nivel mundial, las frecuencias fueron 39% y 35.1%, respectivamente. En un subanálisis de los estudios EUROASPIRE III y IV, publicado este año en *European Journal of Preventive Cardiology*, se intentó determinar las tendencias de aplicación de las guías europeas de prevención CV en personas de alto riesgo sin antecedentes de eventos CV de Bulgaria, Croacia, Polonia, Reino Unido y Rumania. El 47% de los individuos que se sabían hipertensos y no recibían tratamiento se encontraban hipertensos en ambas encuestas, mientras que sólo el 28% de los sujetos que se conocían hipertensos tenían su PA controlada en el EUROASPIRE III, cifra que se incrementó al 35% en el

- S**implificar el tratamiento
- I**mpactar en el conocimiento
- M**odificar creencias y comportamientos
- P**roveer buena comunicación
- L**iberarse de los sesgos
- E**valuar la adhesión

Figura 3. Esquema SIMPLE.

EUROASPIRE IV. Resultados igualmente magros se observaron en cuanto a diabetes y dislipidemias. Por lo expuesto, y más allá de algunas diferencias regionales o en los ingresos *per capita* de los países, parece clara la falta de control de los factores de riesgo de las enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial.

El Dr. José Luis Castellano sugiere tomar en cuenta cinco conceptos para afrontar el problema de la adhesión, y alcanzar los objetivos terapéuticos planteados en las guías de práctica médica:

En un metanálisis publicado por el grupo de colaboración SPACE en *Internal Journal of Cardiology* en 2016, se incluyeron ensayos clínicos controlados que compararon un tratamiento basado en la polipíldora, en comparación con el tratamiento convencional en individuos de alto riesgo de Australia, Inglaterra, India, Irlanda, Nueva Zelanda y Países Bajos, con un seguimiento promedio de 15 meses. A los 12 meses, la adhesión al tratamiento se había incrementado en un 58% con la polipíldora (80% vs. 50%), la PAS se había reduci-

do 2.5 mm Hg más que con el tratamiento estándar, y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad se redujo en 0.1 mmol/L; todos estos resultados fueron estadísticamente significativos. Este metanálisis, y ensayos clínicos controlados, como IMPACT, UMPIRE, GAP o FOCUS, muestran claramente los beneficios de combinar distintas familias de fármacos en un solo comprimido para mejorar la adhesión al tratamiento y lograr una más efectiva prevención de las enfermedades cardiovasculares. Este concepto

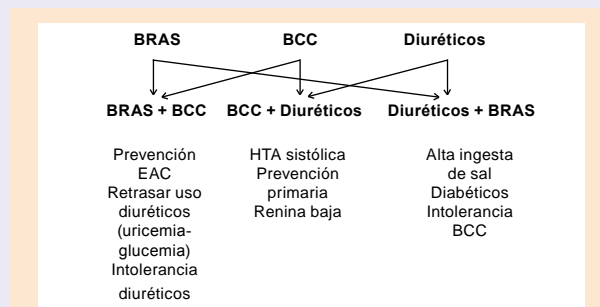


Figura 4. Combinaciones de fármacos antihipertensivos y situaciones preferidas. BRAS, bloqueantes del sistema renina-angiotensina; BCC, bloqueantes de los canales de calcio; EAC, enfermedad arterial coronaria.

Fuente: Disertación "Tratamiento del paciente hipertenso: combinando la dosis correcta con la clase de droga correcta desde el inicio", del Prof. Gianfranco Parati (Italia).

de la combinación en dosis fijas de múltiples fármacos, con mecanismos de acción complementarios, se aplica desde ya hace varios años en la hipertensión arterial. Las tres familias de drogas que mayor consenso cuentan hoy para formar parte de estas combinaciones son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, los bloqueantes de los canales de calcio y los diuréticos tiazídicos o similares. En la Figura 3 se proponen distintos tipos de combinaciones y las situaciones clínicas de preferencia para indicarlas. Otra de las barreras para lograr una buena adhesión al tratamiento son

Tabla 6. Efectos adversos serios de especial interés en el estudio SPRINT, según la rama de tratamiento.

Eventos adversos de interés especial	Intensivo n (%)	Estándar n (%)	HR	Valor de p
Hipotensión	110 (2.4)	66 (1.4)	1.67	0.001
Síncope	107 (2.3)	80 (1.7)	1.33	0.05
Daño renal agudo o IRA	193 (4.1)	117 (2.5)	1.66	< 0.001

IRA, insuficiencia renal aguda; HR, hazard ratio. Fuente: SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 373(22):2103-2116, Nov 2015.

los efectos adversos, y en ello también se deben tener en cuenta las consecuencias de la intensidad del tratamiento. En el estudio SPRINT se detectó un incremento significativo del 88% de presentar un evento adverso serio relacionado con el tratamiento intensivo: 220 pacientes (4.7%) en la rama de tratamiento intensivo vs. 118 pacientes (2.5%) en la rama de tratamiento estándar; y además, un exceso estadísticamente significativo de hiponatremias menores de 130 mEq/L e hipopotasemias inferiores a 3 mEq/L (Tabla 6).

De acuerdo con los resultados de un metanálisis del Dr. Thomopoulos, publicado en mayo de 2016 en *Journal of Hypertension*, en el que fueron coautores los profesores Gianfranco Parati y Alberto Zanchetti, este último comentó que reducir la PAS a menos de 130 mm Hg incrementa en 2.42 veces el riesgo de padecer un evento adverso (IC 95%: 1.41 a 4.22;  $p < 0.001$ ), lo que significa un exceso de 147 casos cada 1000 pacientes tratados por cinco años; por otra parte, reducir la PAD a menos de 80 mm Hg aumenta en 1.99 veces la probabilidad de presentar un evento adverso (IC 95%: 1.48 a 2.68); con un exceso de 103 casos cada 1000 pacientes tratados por cinco años. El riesgo de este exceso de efectos adversos con el tratamiento antihipertensivo intensivo es su suspensión, y por tanto, la cancelación de sus beneficios. Según esta publicación, la disminución de la PA se asocia con un 24% de reducción estadísticamente significativa de los eventos CV mayores, asociado con un 89% de incremento en la probabilidad de interrumpir el tratamiento por la aparición de efectos adversos, lo que implica evitar 33 eventos CV mayores y un exceso de abandono de 84 casos cada 1000 pacientes en cinco años de tratamiento. El análisis de metarregresión indicó que tanto la reducción de eventos como el exceso de abandonos están significativamente relacionados con la extensión de la reducción de la PA, pero que el exceso absoluto de interrupción del tratamiento se incrementa desproporcionadamente con los efectos intensivos sobre la PA, más que la reducción de los eventos.

En consecuencia, al decidir los objetivos terapéuticos en un paciente, y la intensidad del tratamiento para alcanzarlos, debe considerarse el riesgo de que se presente un efecto adverso, y en ello se introduce el concepto de fragilidad general y cardiovascular. En el estudio SPRINT se consideró el *Health Utility Index Mark III*, adaptado y validado por la *Canadian Community Health Survey*, que considera la auto-percepción del estado de salud, los cambios en el estado de salud en el último año, el índice de masa corporal, la participación y limitaciones en actividades, el discurso, la salud emocional, la presencia de dolores, la visión, la audición, la movilidad, el estado cognitivo, las destrezas, la presencia de cuadros crónicos y las limitaciones en las actividades de la vida diaria. Además de la fragilidad general de la salud de un individuo, se debería considerar particularmente la CV, en la que no son menos importantes el antecedente de enfermedad coronaria no revascularizada, una presión de pulso elevada, el hallazgo de hipotensión ortostática o la presencia de insuficiencia cardíaca avanzada.

Finalmente, de acuerdo con la publicación del Dr. Ortiz en *Annals of Internal Medicine* en 2016, las consecuencias de un tratamiento intensivo de la hipertensión arterial, que alcance valores inferiores a 120 mm Hg para la PAS, con un promedio de aproximadamente tres fármacos durante alrededor de 3.2 años, serían el beneficio en 16 pacientes en los que se previenen los eventos CV, 22 pacientes que presentarán un evento adverso serio, y 962 pacientes que no serán beneficiados ni sometidos a ningún tipo de efecto adverso.

## Conclusiones y comentarios

En los últimos diez años han sido más los debates y las controversias que las certezas en hipertensión arterial. El filósofo y premio Nobel de literatura inglés Bertrand Russell dibujó un cuadro por demás esclarecedor: “La ciencia no intenta establecer verdades inmutables ni dogmas eternos. Intenta acercarse a la verdad por medio de aproximaciones sucesivas, sin sostener nunca que se ha arribado a un punto final de absoluta certeza”. Esto es lo que nos ha enseñado el 26° Congreso Europeo de Hipertensión y Protección Cardiovascular. Las guías y recomendaciones de práctica médica, los metaná-

lisis, los ensayos clínicos controlados son sólo pasos que nos ayudan a comprender mejor la enfermedad hipertensiva, a reconocer sus riesgos, prevenirla y tratarla más eficientemente, aceptando que, más allá de los extraordinarios y reconocidos avances, aún es largo el camino por recorrer para descifrar sus sinuosidades y encrucijadas. Del debate sobre los estudios SPRINT, ACCORD, SPS3, HOPE 3 y tantos otros hemos aprendido mucho, pero seguramente será mucho más lo que aprenderemos. Mientras tanto, ya se acerca el 27° Congreso Europeo de Hipertensión y Protección Cardiovascular.



**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 Hipertensión, París 2016, 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. Daniel Piskorz, 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.

**EPLERONAB** 25-50 mg. Venta bajo receta. Industria Argentina. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto contiene Eplerenona 25 y 50 mg respectivamente y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antagonista de la aldosterona. **INDICACIONES:** Tratamiento de la insuficiencia Cardíaca congestiva, posterior a infarto de Miocardio; **EPLERONAB** está indicado para mejorar la supervivencia de pacientes estables con una disfunción sistólica ventricular (fracción de eyección  $\leq 40$  %) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva después de un infarto agudo de miocardio. Hipertensión Arterial: **EPLERONAB** puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva Posterior al Infarto de Miocardio: La dosis recomendada de **EPLERONAB** es de 50 mg en una toma diaria. El tratamiento se iniciará con 25 mg en una toma diaria y se titulará a la dosis deseada de 50 mg en una toma diaria, preferentemente dentro de las 4 semanas, según como lo tolere el paciente. **EPLERONAB** puede administrarse con o sin alimentos. Se medirá el potasio sérico antes de iniciar el tratamiento con **EPLERONAB** dentro de la primera semana y un mes después del comienzo del tratamiento o del ajuste posológico. El potasio sérico se evaluará periódicamente. Factores tales como las características del paciente y los niveles de potasio sérico pueden indicar que un monitoreo adicional resultaría apropiado. Tras la suspensión de **EPLERONAB** debido a niveles de potasio sérico  $\geq 6,0$  mEq/L, **EPLERONAB** podrá reanudarse con una dosis de 25 mg día por medio cuando los niveles séricos de potasio hayan caído por debajo de 5,5 mEq/L. Hipertensión: **EPLERONAB** puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, la dosis inicial recomendada de **EPLERONAB** son 50 mg administrados una vez al día. Se observará el efecto terapéutico completo de **EPLERONAB** dentro de las 4 semanas. Para aquellos pacientes con una respuesta inadecuada de la presión sanguínea a 50 mg administrados en una toma diaria, se deberá incrementar la dosis de **EPLERONAB** a 50 mg en dos tomas diarias. No se recomienda dosis más altas de **EPLERONAB** porque no tienen un mayor efecto sobre la presión arterial que 100 mg o porque están asociadas con un mayor riesgo de hipotensión. No se recomienda realizar un ajuste posológico de la dosis inicial en los ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Para aquellos pacientes que reciben inhibidores CYP3A4 débiles, tales como eritromicina, saquinavir, verapamilo y fluconazol, la dosis inicial deberá reducirse a 25 mg en una toma diaria. **CONTRAINDICACIONES:** **EPLERONAB** está contraindicado en todos los pacientes con: Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de sus componentes. Potasio sérico  $>5,0$  mmol/L al inicio del tratamiento. Insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min). Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y con los siguientes inhibidores potentes del CYP3A4: itecozanazol, itraconazol, nefazodona, telitromicina, claritromicina, ritonavir y neflavir. Asimismo, **EPLERONAB** está contraindicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 con microalbuminuria, creatinina sérica  $\geq 2,0$  mg/dl en hombres ó en mujeres, depuración de creatinina  $<30$  ml/min, uso concomitante de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (amilorid, espironolactona ó triamtereno). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Hipotensión. Por su mecanismo de acción la eplerenona puede producir hiperkalemia. Monitorizar los niveles de potasio séricos al inicio y ante cualquier cambio de dosis durante el tratamiento. Se recomienda la monitorización periódica en los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia como, pacientes ancianos con insuficiencia renal y diabéticos. No se recomienda el empleo de suplementos de potasio luego del inicio de la terapia con eplerenona. La disminución de la dosis de eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio sérico. Un estudio ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida a la terapia con eplerenona ha compensado los aumentos en el potasio sérico. Deterioro de la función renal: Monitorizar los niveles de potasio sérico regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética. El riesgo de hiperkalemia aumenta con la disminución de la función renal. Eplerenona no se elimina por hemodíalisis. Deterioro de la función hepática: No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/L, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y B). El empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluado y por lo tanto su uso está contraindicado. Inductores del CYP3A4: No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4. Evitar la administración concomitante de litio, ciclosporina y tacrolimus. Lactosa: Los comprimidos contienen lactosa y no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp ó malá absorción de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas: Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio, litio, ciclosporina, tacrolimus, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), tirotropina, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueantes  $\alpha 1$  (prazosina, alfuzosina), antidepresivos tricíclicos, neurolepticos, amifostina, baciofeno, glucocorticoides, tetrasaccharato, digoxina, warfarna, inhibidores de CYP3A4 (inhibidores potentes: itecozanazol, itraconazol, ritonavir, neflavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona. Inhibidores leves a moderados: eritromicina, saquinavir, eritromicina, difluzem, verapamilo, fluconazol, jugo de pomelo), inductores del CYP3A4: hierba de San Juan, ritampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Anticóndos. Embarazo: Embarazo Categoría B. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **EPLERONAB** se utilizará durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Lactancia: Se desconoce la concentración de eplerenona en la leche humana posterior a su administración oral. Pediatría: No se ha establecido la seguridad y efectividad de Epleronab® en la población pediátrica. Geriátria: En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva posterior al infarto de miocardio no se observaron diferencias generales en la seguridad y efectividad entre los ancianos y pacientes más jóvenes. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas están ordenadas según frecuencia: frecuente:  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ , y poco frecuente  $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ . Frecuentes: hiperkalemia, mareos, hipotensión, diarrea, náuseas, exantema, función renal anormal. Poco frecuentes: nefritis, eosinofilia, hiponatremia, deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insomnio, cefalea, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda, fibrilación auricular, trombosis arterial de miembros inferiores, hipotensión postural, faringitis, vómitos, fatigabilidad, prurito, aumento de sudoración, dolor de espalda, calambres en miembros inferiores, ginecomastia, astenia, malestar, aumento de BUN, aumento de creatinina. Frecuencia no conocida: edema angioneurótico. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUB - Buenos Aires. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2010.

**FILTEB LP** Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada. Venta bajo receta. Industria Argentina. **COMPOSICIÓN:** Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada contiene: carvedilol 10, 20, 40 y 80 mg y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/IV/VA). **INDICACIONES:** Hipertensión arterial leve y moderada. Angina de pecho estable. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/IV/VA). **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** **FILTEB 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 ó 80 mg de carvedilol fosfato. Se recomienda tomar **FILTEB LP** una vez al día, por la mañana con alimentos. **FILTEB LP** debe tomarse entero sin triturarse, masticarse ó dividirse. Se recomienda comenzar con dosis bajas y luego evaluar titulación. Los pacientes que se encuentran recibiendo carvedilol (liberación inmediata) podrán cambiar a **FILTEB 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 **FILTEB 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 **FILTEB 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 **FILTEB 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 **FILTEB 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 frío 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 **FILTEB 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 requieren inotropicos endovenosos, shock cardiogénico, enfermedad del nódulo sinusal, asma bronquial, enfermedades respiratorias crónicas obstructivas, insuficiencia hepática severa, rinitis alérgica, metabolizadores lentos (del tipo debrisoquina y metilfenitina), 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:** Discontinúa el 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 o IECA, antes de comenzar a utilizar carvedilol. Si ocurre 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 tóxicos 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  $\beta$ -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-insulino dependiente 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 antidiabéticos. Debido a las propiedades  $\beta$ -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 **FILTEB 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  $\beta$ -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  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar signos de hipertiroidismo como la taquicardia. La interrupción brusca del bloqueo  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.** **FILTENB 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, fatos, malestar general, aumento o pérdida de peso, infecciones virales, síntomas pseudogripales, sequedad de mucosas. **Cardiovasculares:** bradicardia, palpaciones, 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. **Ginecologías:** 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 psoriáticas o exacerbaciones de las ya existentes, síndrome de Steven Johnson. **Musculoesqueléticas:** calambres musculares, artalgias, 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, tinnitus. **Metabólicas y nutricionales:** hipertriglicétemia, hipercolesterolemia, aumento de la uremia, aumento del nitrógeno no proteico, aumento del nitrógeno ureico, hipoglicemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, diabetes mellitus, glucosuria, aumento de la creatinina, hipokalemia, hiperglicemia, deshidratación, hipovolemia, gota. **Alteraciones de Laboratorio:** leucopenia, trombocitopenia, alteraciones en los niveles plasmáticos de las transaminasas. **PRESENTACIONES:** Envase conteniendo 28 y 30 cápsulas con microgránulos 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión **ANMAT**, Abr- 2008.

**GADOCOR® 5 - 10:** comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido contiene nebivolol clorhidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.a. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión, Insuficiencia Cardíaca Crónica. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Hipertensión. Adultos: La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día y puede ser tomado durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1-2 semanas de tratamiento y en algunos casos, se alcanza el efecto óptimo tras 4 semanas de tratamiento. **Combinación con otros agentes antihipertensivos:** Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, observándose hasta la fecha un efecto antihipertensivo adicional sólo combinando nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg. **Insuficiencia cardíaca crónica:** El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda durante las últimas 8 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 Gadacor®. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a intervalos semanales o bimensuales de la siguiente manera: Iniciar con 1,25 mg de nebivolol, incrementando a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, continuando con 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día, siendo esta última la dosis máxima recomendada. Tanto el inicio de tratamiento como cada ajuste de dosis deberán ser supervisados por un médico experimentado, al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable. La aparición de ciertos acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. De ser necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse poco a poco y reintroducirse cuando se crea conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente de ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular). No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. **Posologías especiales.** **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado. En pacientes que reciben tratamientos 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 Gadacor® en estos pacientes está contraindicado. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. En pacientes mayores de 65 años y que reciben tratamiento para hipertensión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario se puede incrementar la dosis a 5 mg. En mayores de 75 años, dada la limitada experiencia en estos pacientes, se debe administrar con precaución y monitorizar en forma continua. **Niños y adolescentes:** No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **CONTRINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los compuestos del producto. Shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos, insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, Gadacor® está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo sinusauricular, Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia), Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), Alteraciones graves de la circulación periférica. **Antecedentes de asma bronquial y broncoespasmo** Feocromocitoma no tratado. **Acidosis metabólica.** **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Las advertencias y precauciones, que se detallan a continuación, son aplicables a los beta-bloqueantes en general. **Anestesia:** Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. **Ciertos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución.** Frente a reacciones vagales, se puede proteger al paciente, mediante la administración intravenosa de atropina. **Cardiovasculares:** Los beta-bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular y la interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. El tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos en pacientes con cardiopatía isquémica, debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. En el caso de ser necesario, el tratamiento de reemplazo debe iniciarse concomitantemente, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Se debe reducir la dosis de los beta-bloqueantes, si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que éstos pueden inducir bradicardia. Empezar 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:** Gadacor® 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 hipoglicemia (taquicardia, palpaciones). En los pacientes con hipertiroidismo, los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia y la supresión brusca de la medicación puede aumentar la sintomatología. **Respiratorias:** Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden incrementar la broncoconstricción. **Otras precauciones:** Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Sólo después de un estudio minucioso los pacientes con psoriasis podrán tomar beta-bloqueantes. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones

adversas, que figuran a continuación, se enumeran separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica debido a la diferente naturaleza de ambas enfermedades. Hipertensión Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se clasifican por órganos y sistemas y según su frecuencia: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), ocasionales ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) y raras ( $\leq 1/1.000$ ) y desconocidas. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: vértigo, cefalea, parestesia. Raras: síncope. Desconocidas: confusión, alucinaciones, psicosis. Trastornos oculares: Ocasionales: visión alterada. Desconocidas: sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo praxiofol. Trastornos cardíacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la conducción AV/Atrioque 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: Frecuentes: 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: Desconocidas: edema angioneurótico e hipersensibilidad. Insuficiencia cardíaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nifedipol fueron bradicardia y mareo. Otras descritas, posiblemente relacionadas con nifedipol, son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, bloqueo auriculoventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores. PRESENTACIONES: GADOCORB 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.

**PAXONB/ PAXONB 100.** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 y 100 mg y excipientes respectivamente. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador. **INDICACIONES:** hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** se recomienda comenzar el tratamiento con bajas dosis e ir titulando en forma escalonada en base a respuesta. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. **CONTRINDICACIONES:** 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 PAXONB y el mismo debe ser iniciado con bajas dosis y evaluar fluctuación 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 al sistema renina-angiotensina (incluyendo PAXONB) 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 hídrosalina (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 PAXONB en mujeres embarazadas, los estudios preclínicos realizados con losartán han demostrado lesiones o 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 PAXONB 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, PAXONB debe ser suspendido. No se sabe si losartán es excretado con la leche materna. Se debe realizar una evaluación riesgo/beneficio en el caso de mujeres en periodos de lactancia que tienen indicación de recibir. **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:** PAXONB: envases con 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXONB100: 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007.

**PAXONB D 50-12,5.** Comprimidos recubiertos. Venta bajo Receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. **PAXONB D 100-12,5.** Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. **PAXONB D 100-25.** Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antihipertensivo por acción antagonista de los receptores de la angiotensina II y por efecto diurético. **INDICACIONES:** hipertensión arterial. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** la dosis usual de comienzo y mantenimiento es de un comprimido de PAXONB 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 PAXONB D 100/12,5 mg, una vez al día. De no responder a esta dosis, puede indicarse un comprimido por día de PAXONB D 100/25 mg, siendo ésta la dosis máxima aconsejable. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. **CONTRINDICACIONES:** hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Anuria. Hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Deterioro hepático o renal: no se recomienda administrar PAXONB 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. Ácido 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 PAXONB 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 (spironolactona, 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, corticosteroides, ACTH, aminas presoras, relajantes musculares no despolarizantes (ej. tubocuramina). **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 anexas: urticaria, eritema. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: hiperpotasemia (potasio sérico mayor a 5,5 mEq/L), aumento de la alanina-aminotransferasa. **PRESENTACIONES:** PAXONB D 50-12,5: envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXONB D 100-12,5 / PAXONB D 100-25: envases con 28 y 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2007.



# Evolucionar...

Para mejorar la calidad de vida



# Eplerona<sup>®</sup>

eplerenona 25/50 mg

## LA EVOLUCIÓN EN EL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA

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

### PRESENTACIONES:

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

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



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



# PAXON®

LOSARTAN

# PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30

COMPRIMIDOS

60

COMPRIMIDOS

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

## PAXON®

LOSARTAN 50mg

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



## PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

## PAXON® D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

## PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

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

## PAXON® D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

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

pami 80%

pap

IOMA



pami 60%

pap



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.

**GADOR** EN  
CARDIOMETABOLISMO  
Compromiso Argentino

Gador   
Al Cuidado de la Vida

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

NUEVO

# Gadocor®

Nebivolol 5 - 10 mg

**SELECTIVO Y VASODILATADOR<sup>1</sup>**



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

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

**DOSIS 1,25 mg**  
Comprimido birranurado en cuartos



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



**DOSIS 2,5 mg**  
Comprimido birranurado en mitades



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



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



**GADOR EN**  
CARDIOMETABOLISMO  
*Compromiso Argentino*

**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 I-II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. Clin Ther 2011; 33: 1150-1161. 3. Agabiti Rossi 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.