



**Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial**

ANTAGONISTAS CÁLCICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

**TOMA DE POSICIÓN
2017**

NUEVO

Bisopil[®]

Bisoprolol 2,5 - 5 - 10 mg

CARDIOSELECTIVO DE AMPLIA COBERTURA¹



Posee **alta selectividad** por los receptores β_1 ²



Disminuye la presión arterial de manera rápida y eficaz³



Está indicado en **pacientes diabéticos compensados y/o con dislipemias**^{4,5,6}



Reduce las hospitalizaciones por agravamiento de IC¹

1 TOMA DIARIA



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

MOLÉCULA APROBADA POR EMA Y FDA



Gador
Al Cuidado de la Vida

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



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

TOMA DE POSICIÓN

ANTAGONISTAS CÁLCICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

AÑO 2017

COORDINADOR GENERAL:
Prof. Dr. Mario Bendersky (Córdoba)

COORDINADOR ADJUNTO:
Dr. Pablo D. Rodríguez (CABA)

Gador 
Al Cuidado de la Vida



“Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus 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”.

CAPÍTULOS

- 1** Detalles farmacocinéticos y farmacodinámicos diferenciales entre los antagonistas cálcicos
 - COORDINADOR: Dr. José Alfie (CABA)
- 2** Efectos comparativos de los antagonistas cálcicos sobre la presión arterial y sus componentes: variabilidad, presión de pulso, presión aórtica central, velocidad de la onda de pulso, patrón hemodinámico
 - COORDINADOR: Dr. Diego Nannini (Santa Fé)
- 3** Efectos de los antagonistas cálcicos sobre el daño de órgano blanco: renales, prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular; efectos cardíacos y coronarios
 - COORDINADOR: Dr. Alejandro De Cerchio (Corrientes)
- 4** Efectos adversos de los antagonistas cálcicos: ¿Son dosis dependientes? ¿Tienen relación con la potencia como antihipertensivos?
 - COORDINADOR: Dr. Roberto Parodi (Santa Fé)
- 5** Efectos antiaterogénicos y antiagregantes de los antagonistas cálcicos
 - COORDINADOR: Dr. Joaquín Serra (Entre Ríos)
- 6** Indicaciones actuales de los antagonistas cálcicos. Eficacia versus otros antihipertensivos. Ubicación comparativa de dihidropiridinas y no-dihidropiridinas según las patologías
 - COORDINADOR: Dr. Alejandro Delucchi (CABA)
- 7** Asociaciones de drogas con antagonistas cálcicos: eficacia de las distintas combinaciones, acción sobre los efectos adversos, cuidados especiales
 - COORDINADOR: Dr. Roberto Ingaramo (Chubut)
- 8** Uso de antagonistas cálcicos en poblaciones especiales: niños, embarazadas, ancianos
 - COORDINADOR: Dra. Olga Páez (CABA)

PARTICIPANTES

Dr. Lucas Aparicio (CABA)
Dra. Jessica Barochiner (CABA)
Dr. Marcos Baroni (Córdoba)
Dra. Laura Brandani (CABA)
Dra. Fabiana Calabria (CABA)
Dr. Gustavo Caruso (CABA)
Dra. Daniela Cianfagna (CABA)
Dra. Andrea Corrales Barboza (CABA)
Dra. Paula Cuffaro (CABA)
Dra. Mónica Díaz (CABA)
Dr. Walter Espeche (Buenos Aires)
Dr. Diego Fernández (CABA)
Dr. Pedro Forcada (CABA)
Dr. Sergio González (CABA)
Dr. Pedro Grosse (Tucumán)
Dr. Felipe Inserra (CABA)
Dr. Daniel La Greca (CABA)
Dr. Gustavo Lavenia (Santa Fé)

Dr. Claudio Majul (CABA)
Dr. Carlos March (Buenos Aires)
Dr. Marcos Marín (CABA)
Dr. Diego Martínez (Córdoba)
Dr. Sebastián Obregón (Buenos Aires)
Dra. Mariana Pérez (CABA)
Dr. Luis Pompozzi (CABA)
Dra. Jorgelina Presta (Santa Fé)
Dr. Luis María Pupi (CABA)
Dr. Nicolás Renna (Mendoza)
Dr. Martín Salazar (Buenos Aires)
Dr. Miguel Schiavone (CABA)
Dra. Rosa Simsolo (CABA)
Dr. Diego Stisman (Tucumán)
Dr. Julián Volmaro (Córdoba)
Dr. Ernesto Ylarri (Buenos Aires)
Dra. Judith Zilberman (CABA)

CONSEJO ASESOR

Dr. Horacio Carbajal (Buenos Aires)
Dr. Fernando Filippini (Santa Fé)
Dr. Daniel Piskorz (Santa Fé)
Dr. Gabriel Waisman (CABA)

PRÓLOGO

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) ha asumido desde su creación un compromiso innegable con la formación médica y la actualización de sus afiliados y la comunidad médica en general.

Sus cada día más convocantes Congresos anuales son una muestra cabal de estos objetivos.

Sin embargo, la educación profesional debe contemplar cada día más y mejores herramientas que contribuyan a hacer posible el objetivo. Desde hace algunos años, la SAHA comenzó a desarrollar documentos con el nombre de Toma de Posición (TP) que intentan resumir en forma de revisión los conceptos más importantes en relación a diferentes temas de interés en el campo de la hipertensión arterial, para finalmente considerar las recomendaciones y sugerencias de la Sociedad en relación al tema de discusión. Destacados especialistas de nuestro país han participado en diferentes formas y roles de estas TP contribuyendo a la difusión de documentos de calidad científica comprobable.

El tratamiento de la hipertensión arterial es sin duda uno de los puntos que concita mayor interés en los foros dedicados a esta enfermedad. Tanto los objetivos terapéuticos como las diferentes situaciones vinculadas al mismo resultan muchas veces motivo de controversia y suscitan diferentes discusiones cada vez que son expuestos. Las características particulares, indicaciones y formas de optimizar la utilización de distintos fármacos antihipertensivos son sin duda uno de los puntos en los que la comunidad médica requiere la opinión y recomendación de entidades especializadas.

Durante 2016 la SAHA presentó su TP sobre el Rol Actual de los Beta-Bloqueantes en Hipertensión Arterial. El nuevo año nos convoca para esta nueva TP: ANTAGONISTAS CÁLCICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDADES ASOCIADAS. Hemos convocado, como es habitual, a un destacado número de profesionales que sin duda contribuirán con su experiencia y saber a obtener un documento que cumpla los objetivos planeados.

Quienes fuimos designados como Coordinadores de esta TP queremos agradecer a la SAHA por permitirnos realizar este trabajo y fundamentalmente al Laboratorio GADOR por el apoyo irrestricto y desinteresado para que este documento llegue a la mayor cantidad de profesionales posible.

Prof. Dr. Mario Bendersky
Coordinador General

Dr. Pablo D. Rodríguez
Coordinador Adjunto

DETALLES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS
DIFERENCIALES ENTRE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Coordinador: Dr. José Alfie

Participantes: Dr. Gustavo Caruso, Dra. Mariana Pérez, Dr. Diego Stisman,
Dr. Luis Pupi, Dr. Ernesto Ylarri

Aspectos farmacodinámicos

Los antagonistas cálcicos (AC) constituyen un grupo diverso de fármacos cuyo mecanismo de acción común es el bloqueo de los canales de calcio (Ca) dependientes de voltaje. Estos canales son la principal vía de entrada de Ca en las células del músculo liso vascular, desempeñando un papel clave en la regulación del tono arterial y la presión arterial (PA).

En reposo la membrana plasmática es impermeable al Ca. Esto condiciona una concentración de Ca libre en el citosol 10.000 veces menor que en el extracelular. La despolarización de la membrana abre transitoriamente los canales de Ca dependientes de voltaje, permitiendo el ingreso del Ca al interior de las células. Se han identificado 5 clases de canales de Ca. Los fármacos que inhiben a los canales de Ca tipo L se clasifican en 3 grupos químicos diferentes: dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, lacidipina, lercanidipina, felodipina, nitrendipina, nimodipina), benzotiazepinas (diltiazem) y fenilalquilaminas (verapamilo). Existen AC duales que bloquean tanto los canales de tipo T como los de tipo N que podrían ofrecer ventajas frente a los AC clásicos aunque todavía no hay evidencias clínicas suficientes que avalen este supuesto.

El efecto vasodilatador de los AC es selectivo en los vasos de resistencia y representa el fundamento de su acción antihipertensiva, aunque han demostrado algún efecto sobre arterias medianas como las del antebrazo. Diltiazem y verapamilo son más cardiodepresores y los AC dihidropiridínicos (DHP) son más vasoselectivos. Así, diltiazem o verapamilo son 100 a 1000 veces menos potentes como vasodilatadores que las DHP. Debido a ésta diferencia, las DHP de acción rápida (nifedipina de acción rápida) pueden generar activación simpática refleja capaz de limitar el efecto hipotensor, activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentar la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno del miocardio por lo que se contraindican en pacientes con enfermedad coronaria.

El efecto de los AC es dependiente del voltaje de membrana, por lo cual en dosis vasodilatadoras, los cardiomiocitos, que tienen un potencial de membrana más negativo (-90 mV), son menos afectados. Diltiazem y verapamilo inhiben los canales de Ca en los nodos sinusal y auriculoventricular (AV) por lo cual deprimen el marcapasos sinusal, limitan la taquicardia refleja y la demanda de oxígeno, y retrasan la conducción AV. Diltiazem y verapamilo pueden acentuar el deterioro de la función sistólica ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Farmacocinética

Los AC comparten características farmacocinéticas comunes. Luego de la administración oral, la absorción es casi completa (> 90%), pero experimentan un metabolismo de primer paso hepático (10-40%) que reduce su biodisponibilidad. La unión a las proteínas es alta (70-98%). El metabolismo es hepático, a través de la isoenzima CYP3A (la amlodipina además se metaboliza por el CYP3A5). Los AC no son dializables y su farmacocinética no cambia sustancialmente en la insuficiencia renal, por lo tanto no requieren ajuste de la dosis basado en el nivel de la función renal.

La administración crónica (7 a 10 días) aumenta la biodisponibilidad y la vida media debido a saturación del metabolismo hepático. El envejecimiento prolonga la vida media de los AC, por lo cual se recomienda el inicio a menor dosis en pacientes de edad avanzada.

La nifedipina, el verapamilo y el diltiazem tienen vida media corta (entre 3 y 4 horas) y no resultan apropiadas para el tratamiento crónico. Para contrarrestar ésta limitación, se han desarrollado preparaciones de liberación prolongada que permiten extender el intervalo entre tomas de 3 a 1 toma diaria. Por ejemplo, la nifedipina de liberación rápida alcanza su concentración máxima a los 30 minutos y su valle a las 8 hs. El

preparado de nifedipina OROS (Oral Release Osmotic System), se basa en un mecanismo osmótico de liberación sostenida en el tubo digestivo, un inicio de acción lento, duración prolongada del efecto, excelente relación valle-pico y mínima activación simpática refleja, posibilitando la administración en una sola toma diaria. La felodipina también requiere de una forma de liberación extendida.

En el caso del diltiazem hay formas de liberación rápida, y existe la forma AP de 2 tomas diarias, y la forma CD de 1 toma diaria de 180, 240 y 300 mg. El verapamilo de liberación rápida debe administrarse cada 8 hs, pero existen preparados de liberación prolongada de 2 tomas diarias y de una sola toma.

La amlodipina es la DHP de vida media más prolongada (40-60 hs) y se prolonga en ancianos. Esto resulta de su lenta absorción oral (pico plasmático a las 6-12 hs), su alta biodisponibilidad (64%) debida a su bajo metabolismo de 1er paso, y lenta eliminación. Luego de su discontinuación, el retorno de la PA a su valor basal es lento (7-10 días).

La lercanidipina y la lacidipina (muy liposolubles) se acumulan en la bicapa fosfolipídica de las membranas, condicionando un inicio de acción más lento que con otros AC y una larga duración de acción más allá de la concentración plasmática.

La TABLA compara la posología y vida media de algunas DHP.

TABLA. POSOLOGÍA Y VIDA MEDIA DE DHP DE USO CLÍNICO FRECUENTE

Droga	Vida media (hs)	Posología (mg)	Dosis diaria
Amlodipina	40-60	2,5-20	1
Felodipina	11-16	2,5-10	1
Lercanidipina	24	10-30	1
Nitrendipina	4	10-20	2
Nifedipina AP	6-11	10-40	1-2
Nifedipina Oros	24	20-60	1

AP, acción prolongada

Interacciones

El uso combinado de un beta-bloqueante con AC no DHP puede aumentar los efectos cronotrópicos negativos o causar bloqueo AV.

El principal mecanismo de interacción farmacológica de los AC, particularmente diltiazem y verapamilo, es la inhibición del citocromo 3A4 (CYP 3A4), interfiriendo con otros substratos de éste sistema enzimático. Los AC pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estatinas y por ende sus efectos adversos musculares. Sin embargo, la asociación es segura para amlodipina con atorvastatina (que de hecho se comercializa en combinación fija), y menos segura entre amlodipina y simvastatina (la dosis de ésta última no debe superar los 20 mg), o entre lercanidipina y simvastatina o fluvastatina. La eliminación de la rosuvastatina es independiente del CYP por lo que no presenta interacciones con AC. Los AC no DHP pueden interaccionar negativamente con atorvastatina y simvastatina incrementando los efectos adversos de estos últimos.

El clopidogrel, de frecuente uso concomitante con AC, debe activarse por el CYP3A4 antes de ejercer su efecto antiplaquetario. Estudios iniciales parecían demostrar la disminución del efecto del clopidogrel por fármacos que se metabolizan por el CYP (como los AC) al evitar la activación del antiagregante. Sin embargo, estudios más recientes no encontraron diferencias en la evolución clínica con la asociación. También se ha mencionado interacciones significativas con macrólidos, cimetidina y ketoconazol (competencia por CYP3A4 con incremento de la concentración del AC y mayor frecuencia de hipotensión), ciclosporina A (aumento de la concentración de la misma por AC al interferir con el transporte por glicoproteína P), tuberculostáticos (disminución de la resistencia de micobacterium por interferencias con la glicoproteína P) y jugo de pomelo (aumenta las concentraciones de varios AC)

La inhibición de la glicoproteína P por la nicardipina y el verapamilo (y menos por diltiazem y nifedipina), es una fuente adicional de interacción farmacológica, alterando la concentración plasmática de drogas que son eliminadas por éste transportador de membrana. Por ejemplo, el verapamilo incrementa en forma sustancial la concentración plasmática de digoxina (60-80 %) al inhibir su eliminación renal por la glicoproteína P inserta en la membrana apical del epitelio tubular.

Bibliografía Recomendada

1. Brunton L Ed. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education / Medical. 12th Edition (2011). Pág. 726-727.
2. Höcht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:199-211.
3. Real de Asúa D, Suárez C. Diferencias y similitudes entre los bloqueadores de los receptores del calcio (antagonistas del calcio). *Hipertens Riesgo Vasc* 2013; 30 (Supl 2):20-29.
4. Tamargo J, Ruilope LM. Investigational calcium channel blockers for the treatment of hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Oct 4. [Epub ahead of print].
5. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el Diagnóstico, Estudio, Tratamiento y Seguimiento de la Hipertensión Arterial (2011).
En: http://www.saha.org.ar/1/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf
6. Villamil A., Sánchez R. Hipertensión Arterial: de la investigación a la práctica clínica. EDIMED-Ediciones Médicas SRL. 1ra Edición (2013). Sección 8-Capítulo 2, Pág. 613-621.
7. Henneman A, Thornby KA. Risk of hypotension with concomitant use of calcium-channel blockers and macrolide antibiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1038-1043
8. Ojeifo O, Wiviott SD, Antman EM, Murphy SA, Udell JA, Bates ER et al. Concomitant administration of clopidogrel with statins or calcium-channel blockers: insights from the TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:1275-1781
9. Wang YX, Li JL, Wang XD, Zhang Y, Wang CX, Huang M. Diltiazem augments the influence of MDR1 genotype status on cyclosporine concentration in Chinese patients with renal transplantation. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36:855-862
10. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495-2502
11. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care



- and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e468-e495
12. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:17-26.
 13. Sica DA. Calcium channel blocker class heterogeneity: select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Hypertens* 2005;7(4 Suppl 1):21-26



CAPÍTULO 02

EFFECTOS COMPARATIVOS DE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SUS COMPONENTES: VARIABILIDAD, PRESIÓN DE PULSO, PRESIÓN AÓRTICA CENTRAL, VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO, PATRÓN HEMODINÁMICO

Coordinador: Dr. Diego Nannini
Participantes: Dra. Jessica Barochiner, Dra. Laura Brandani, Dr. Pedro Forcada, Dr. Claudio Majul, Dr. Sebastián Obregón

Los antagonistas cálcicos (AC) forman uno de los grupos de fármacos con mayor potencia antihipertensiva comprobada. Por este motivo, su uso, tanto en monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos está ampliamente difundido en la práctica clínica y resulta prácticamente ineludible cuando no se alcanza un adecuado control tensional con otros tratamientos.

Efecto de los antagonistas cálcicos sobre la presión de pulso

El aumento de la presión de pulso (PP) tiene clara correlación con eventos cardiovasculares (CV) y con daño de órgano blanco. En un estudio comparativo realizado en 10185 hipertensos no complicados, los AC resultaron más efectivos para disminuir la PP que diuréticos, beta-bloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) luego de 6 meses de tratamiento, muy probablemente por su mayor efecto sobre la presión arterial (PA) sistólica.

Antagonistas cálcicos, presión central y velocidad de la onda de pulso

El efecto de los AC sobre la presión aórtica central (PAC) y la velocidad de la onda de pulso (VOP) han sido comprobados principalmente en estudios en los que estos fármacos se utilizaron en combinación con otros antihipertensivos, principalmente IECA y ARA II. La mayoría de los autores coincide en que, al menos en parte, la reducción de eventos CV en estos estudios se debió a la mayor reducción de la PAC obtenida con estas combinaciones. Como monoterapia, metaanálisis recientes demuestran que el efecto de los AC sobre la PAC es similar al de otros antihipertensivos, a excepción de los BB cuyo efecto es significativamente menor.

El paradigma de estos efectos sobre la PAC ha sido el sub-estudio CAFÉ del estudio ASCOT en el que una combinación de perindopril/amlodipina resultó superior a la de beta-bloqueantes /diuréticos en el control de la PAC, al mismo nivel de control de la presión braquial. En la misma línea, los estudios J-CORE (azelnidipina/olmesartan) y EXPLOR (amlodipina/valsartan) demostraron resultados similares.

Estudios en poblaciones especiales (diabetes tipo 2; hipertensión sistólica aislada, mujeres postmenopáusicas) realizados con amlodipina tanto en monoterapia como en combinación con IECA o ARA II, muestran respuestas similares en la PAC. AC no disponibles en nuestro país y que poseen características farmacológicas particulares (Ej: cilnidipina) parecerían tener una acción aún más específica sobre la PAC.

Efecto de los antagonistas cálcicos sobre la variabilidad de la presión arterial y el ritmo circadiano

En la práctica clínica, la variabilidad de la presión arterial (VPA) suele evaluarse en el corto plazo a través del Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA), y en el mediano-largo plazo a través del Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial (MDPA) y la PA de consultorio, que permiten valorar la variabilidad día a día y a lo largo de semanas, meses, estaciones y años por ambos métodos. Datos de estudios observacionales y análisis post-hoc de ensayos clínicos han demostrado que un aumento en la VPA es un predictor independiente de riesgo CV aunque no existen a la fecha estudios que hayan demostrado que una reducción de la misma con el tratamiento disminuya los eventos. En una cohorte de 2780 hipertensos en los que se midió la VPA a corto plazo por MAPA, los AC y los diuréticos mostraron la mayor reducción (por sobre los IECA, ARA II y BB), medida a través del desvío estándar (DS) de los promedios. Similares resultados se obtuvieron en el ensayo clínico randomizado X-CELLENT, donde la amlodipina fue el antihipertensivo

que demostró la máxima reducción en la VPA luego de 3 meses de tratamiento en hipertensos. En el estudio ASCOT-BPLA, la VPA sistólica fue significativamente menor en el grupo amlodipina vs el grupo atenolol.

Respecto de la VPA medida por MDPA, un estudio realizado en pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio o accidente cerebro-vascular (ACV) mostró una mayor reducción, determinada por el coeficiente de variación (DS/promedios), con AC y diuréticos por sobre los IECA, fundamentalmente a expensas de la variabilidad matutina. En diabéticos, también se observó una mayor reducción en la VPA domiciliaria con el uso de AC en comparación con IECA/ARA II. Por su parte, el estudio HOMED-BP, realizado en pacientes con hipertensión leve a moderada, no logró demostrar diferencias en la VPA domiciliaria entre AC, IECA/ARA II, aunque cabe destacar que la amlodipina mostró una reducción significativa de la VPA matutina respecto de los otros AC. También en terapia combinada, los AC mostraron una mayor reducción de la VPA domiciliaria, como se observó en el estudio J-CORE que comparó la combinación olmesartan/azelnidipina vs olmesartan/ hidroclorotiazida, encontrando un DS de la PA domiciliaria significativamente menor en el primer grupo: 6.3 vs 7.1 mmHg ($p=0.007$).

En cuanto a la VPA de consultorio, uno de los estudios más destacados es el ASCOT-BPLA, en el cual la amlodipina redujo significativamente el riesgo de ACV respecto de atenolol, probablemente a expensas de la mayor disminución en la VPA visita a visita. En el estudio CAMUI, el tratamiento combinado losartan + amlodipina fue más efectivo que losartan + hidroclorotiazida para reducir la VPA visita a visita, luego de 12 meses de tratamiento. Un metaanálisis realizado por Wang y col. reunió los resultados de los principales ensayos clínicos que evaluaron VPA a largo plazo, comparando amlodipina vs otros antihipertensivos en 47558 pacientes. La variabilidad se determinó tanto por DS como por coeficiente de variación, encontrando que la amlodipina mostraba una VPA significativamente menor que sus comparadores por ambos métodos. El ritmo circadiano (RC) de la PA evaluado por MAPA constituye otra expresión de la VPA y la falta de descenso de la PA nocturna (patrón non dipper) se asocia con un peor pronóstico. A este respecto, en el Registro Español de MAPA en más de 30000 hipertensos tratados, se encontró que los AC no dihidropiridínicos (no-DHP) y los alfa-bloqueantes se asociaban con el menor descenso nocturno de PA, en comparación con otros antihipertensivos. Estudios con AC no disponibles en nuestro país como la cilnidipina y la barnidipina, demostraron un efecto favorable de estas drogas en la restauración del RC. En consecuencia, parecería que el efecto de los AC sobre la PA nocturna y el RC depende del tipo de AC utilizado.

Cardiografía por impedancia y antagonistas cálcicos

Si bien, no existen trabajos sobre cardiografía por impedancia (CI) y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) específicamente con AC, hay muchos de CI en general que, apuntan al tratamiento individual según la fisiopatología. Con dos finalidades: lograr mejor eficacia en menor tiempo y reducir efectos adversos. En hipertensos con aumento del índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) medida por CI los AC dihidropiridínicos son fármacos eficaces. Otros fármacos, como los BB o diuréticos, e incluso AC no-DHP podrían empeorar este patrón hemodinámico.

En pacientes con aumento predominante del índice cardíaco (16 a 20% de hipertensos) los AC podrían descender la PA, pero también inducir efectos adversos por excesiva vasodilatación, incluyendo taquicardia, enrojecimiento y edema.

En caso que la HTA no fuera controlada con AC, la obtención de un IRVS elevado por CI, nos orientaría a adicionar otro fármaco con efecto vasodilatador o bien a aumentar la dosis de AC.



Bibliografía Recomendada

1. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123
2. Safar ME, Protogerou A, Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade. *Hypertension* 2009;54:704-706
3. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:79-92
4. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Stefanadis CI, Cokkinos DV. Differential pulse pressure response to various antihypertensive drug families. *J Hum Hypertens* 2006;20:765-771
5. Janić M, Lunder M, Sabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:621437
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al; CAFE Investigators.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225
7. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M; Value of Central Blood Pressure for GUIDing ManagEment of Hypertension Study Investigators. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension* 2013;62:1138-1145
8. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55:1314-1322
9. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2016; 29:448-457
10. Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res* 2014;37:585-590
11. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58:155-160
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480
13. Webb AJ, Wilson M, Lovett N, Paul N, Fischer U, Rothwell PM. Response of day-to-day home blood pressure variability by antihypertensive drug class after transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 2014;45:2967-2973
14. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Ohnishi M et al. Beneficial effect of calcium channel blockers on home blood pressure variability in the morning in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4:399-404
15. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M et al; Hypertensive Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) Study Investigators.. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 2016 23;5:e002995
16. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan



Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012;59:1132-1138

17. Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, Morimoto H, Takeuchi T, Sano H et al; CAMUI Investigators. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:411-419

18. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:340-349

19. de la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2010;33:767-771

20. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4:5-16



Prevención primaria y secundaria del accidente cerebro-vascular

En estudios de intervención en los que los que se utilizaron antagonistas cálcicos (AC) como fármaco de investigación en monoterapia o combinado con otros antihipertensivos, se ha demostrado una reducción promedio del accidente cerebro-vascular (ACV) de aproximadamente 38 %.

Distintos metaanálisis, incluyendo aquellos de metaregresión indican que los AC (fundamentalmente dihidropiridínicos-DHP-) pueden ser ligeramente más eficaces en la prevención del ACV que otros antihipertensivos. Los estudios en prevención secundaria no son tan contundentes en este sentido y los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) parecerían contar con algunas ventajas, sobre todo los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y principalmente en combinación con diuréticos. El mayor beneficio en prevención primaria podría deberse tanto al efecto antihipertensivo per se como a acciones específicas de los AC en la circulación cerebral que no han sido suficientemente dilucidados. Los efectos antiateroscleróticos explicados en otro capítulo de esta Toma de Posición podrían contribuir al efecto protector de este grupo de fármacos.

Antagonistas cálcicos en la enfermedad coronaria y cardíaca

Hace algunas décadas surgieron dudas sobre un posible exceso de complicaciones coronarias causado por los AC, sobre todo con los de acción corta. Estudios posteriores demostraron que esta premisa resulta falsa con la utilización de DHP de acción prolongada o no-DHP. El estudio ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine) comparó el efecto de nifedipina de acción prolongada (OROS) vs placebo en pacientes con angina crónica estable. Los pacientes tratados con nifedipina presentaron resultados favorables en la mayor parte de los puntos finales del estudio, incluyendo insuficiencia cardíaca. Estos resultados fueron aún más significativos en pacientes hipertensos a su ingreso al estudio. El estudio CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) comparó el efecto de amlodipina vs enalapril vs placebo en pacientes normotensos con enfermedad coronaria (EC). En este estudio se demostró una disminución significativa del punto final primario en el grupo tratado con amlodipina en comparación con el placebo, efecto no presente en pacientes tratados con enalapril. Finalmente, en el estudio INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) se comparó una estrategia basada en verapamilo vs otra basada en atenolol en hipertensos con EC. A igual descenso de la presión arterial (PA) la estrategia basada en el verapamilo (con el agregado de trandolapril) fue tan eficaz como la estrategia basada en atenolol (con el agregado de hidroclorotiazida). Más recientemente, en el subgrupo de pacientes con EC del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), la incidencia de eventos coronarios disminuyó de igual manera en pacientes tratados con clortalidona, lisinopril o amlodipina.

En conclusión, aún si ser fármacos de primera elección, los AC pueden utilizarse en forma segura y eficaz en pacientes con EC (principalmente hipertensos), generalmente en combinación con otros fármacos.

La cuestión de si los AC son menos eficaces que los diuréticos, los beta-bloqueantes (BB) o IECA para la prevención de la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo tema de controversia. En un reciente metaanálisis, se observó que los AC redujeron un 20% la aparición de IC en comparación con placebo; aunque resultaron inferiores a diuréticos e IECA. Sin embargo, los autores señalan que estos resultados podrían estar relacionados al diseño de los estudios incluidos en el análisis, en los que en la mayoría de los casos se requería la suspensión o disminución de fármacos esenciales para el tratamiento de la IC (diuréticos, BB o IECA) para permitir el tratamiento con AC. En estudios en los que la suspensión de estos fármacos no era un requisito esencial los AC no resultaron inferiores a sus comparadores.

En estudios aleatorizados comparativos se ha observado que, para reducciones similares de la PA, los AC son ligeramente inferiores a los bloqueantes del SRA y superiores a los BB en regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Efectos renales de los antagonistas cálcicos

Los distintos subtipos de canales de calcio están expresados en el riñón siendo su localización y las acciones dependientes de los mismos diferentes. Los AC actúan de manera diferencial en su capacidad de inhibirlos.

Los AC, principalmente asociados a otras drogas antihipertensivas, están indicados en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y son ampliamente utilizados, aun cuando los efectos renales de los mismos, principalmente DHP, han sido cuestionados.

Los AC DHP tradicionales (nifedipina, amlodipina) pueden aumentar el filtrado glomerular (FG) y el flujo sanguíneo renal como consecuencia del efecto dilatador de la arteriola aferente. Este efecto genera paralelamente aumento de la presión glomerular y como consecuencia propensión a la injuria renal. Este efecto es menos relevante cuando se asocia a un descenso significativo de la PA atenuando el impacto deletéreo de la misma en el interior del glomérulo. La lercanidipina, contrariamente a los fármacos señalados, ha demostrado en algunos estudios como el DIAL (Diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina), un efecto antiproteinúrico vinculado a un probable efecto vasodilatador eferente cuyo mecanismo no ha sido aún dilucidado:

El análisis de los resultados renales del estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) ha aportado información importante en este sentido. En este estudio, en donde se comparó la efectividad de dos combinaciones farmacológicas (benazepril/hidroclorotiazida vs benazepril/amlodipina), mostró un mayor efecto protector en la función renal en los pacientes tratados con la combinación con amlodipina. Algunos autores, sin embargo ponen en duda este resultado. Según los mismos, los resultados obtenidos demostrarían un incremento del FG secundario a hiperfiltración, lo que queda en evidencia por el efecto negativo sobre la proteinuria observado en el estudio en los pacientes tratados con la combinación benazepril/amlodipina. La combinación de estos efectos podría indicar un mayor riesgo de deterioro renal en el largo plazo. Es importante señalar, no obstante, que la combinación de AC con bloqueantes del SRA reduce los probables efectos deletéreos debido al efecto vasodilatador de la arteriola eferente producido por estos últimos y la consiguiente reducción de la presión intraglomerular.

Los AC no-DHP parecen poseer efectos nefroprotectores, reduciendo la proteinuria tanto experimentalmente como en pacientes, cuando son usados solos o bien asociados al bloqueo del SRA.

Algunos nuevos AC, aún no disponibles en nuestro país, han demostrado efectos favorables sobre la proteinuria en estudios de experimentación, aparentemente en vinculación con sus efectos sobre los canales N y T.



Bibliografía Recomendada

1. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557-2562
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665
3. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-392
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al; European Society of Hypertension.. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-2158
5. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299-305
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997
7. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. En: Black HR, Elliott WJ (Eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease.* Elsevier, 2012; Chapt 22:204–218
8. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-2172
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al; CAMELOT Investigators.. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225
10. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al; ACCOMPLISH Trial Investigators.. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428
12. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K et al; ACCOMPLISH Trial investigators.. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-1181
13. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J et al. Angiotensin System Blockade Combined With Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combinations in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:801-808
14. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002
15. Toto RD. Management of hypertensive chronic kidney disease: role of calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(Suppl. 1):15–20
16. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in

spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35:775-779

17. Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1727-1735

18. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259-266

19. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sánchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010;32:192-197

20. Thamcharoen N, Susantitaphong P, Wongrakpanich S, Chongsathidkiet P, Tantrachoti P, Pitukweerakul S et al. Effect of N- and T-type calcium channel blocker on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2015;38:847-855



CAPÍTULO 04

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS: ¿SON DOSIS DEPENDIENTES? ¿TIENEN RELACIÓN CON LA POTENCIA COMO ANTIHIPERTENSIVOS?

Coordinador: Dr. Roberto Parodi

Participantes: Dra. Mariana Cruz, Dr. Walter Espeche, Dr. Pedro Grosse,
Dr. Miguel Schiavone

Consideraciones generales

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas cálcicos (AC) pueden dividirse en:

- Efectos por vasodilatación: cefalea, enrojecimiento, palpitaciones, edema periférico e hipotensión
- Efectos crono e inotrópicos negativos
- Alteraciones de la conducción aurículo-ventricular
- Efectos gastrointestinales

Los efectos adversos de los AC varían de acuerdo a su composición química. Los AC no dihidropiridínicos (no-DHP) producen principalmente bradicardia, trastornos de conducción cardíaca e inotropismo negativo. El verapamilo puede generar constipación hasta en un 30% de los pacientes.

Los efectos adversos más relevantes de los AC dihidropiridínicos (DHP) son edema, rubefacción y cefaleas, y presentan relación con el tiempo de exposición y la dosis. De acuerdo al tiempo de aparición los podemos clasificar de aparición temprana o tardía. La cefalea y rubefacción son efectos secundarios de aparición temprana y son resultado del efecto hipotensor agudo producido por los DHP. El edema es el efecto tardío más frecuente de los DHP. En algunos casos, los AC, principalmente DHP, pueden generar hipertrofia gingival y sangrado local el que generalmente revierte rápidamente con la suspensión del fármaco.

Características clínico-epidemiológicas del edema relacionado al tratamiento con antagonistas cálcicos

La presencia de edema se relaciona íntimamente con el mecanismo de acción de los AC, principalmente DHP. Es producido por la dilatación precapilar arteriolar sin una correspondiente dilatación poscapilar o venular. Como consecuencia de este fenómeno se produce un aumento de la presión hidrostática a nivel capilar, con la consecuente extravasación de líquido al espacio extravascular. Al no estar mediado por retención hidrosalina, no mejora con el tratamiento diurético y tampoco refleja la presencia de un edema generalizado ni tiene relación con deterioro de la función ventricular o falla cardíaca.

La presencia de edema periférico constituye el efecto indeseable más notorio, frecuente, estudiado, y que en ocasiones obliga a la interrupción del tratamiento. La aparición de edema varía entre los diferentes estudios y depende del fármaco. Para la mayor parte de los autores oscila entre 7 y 30%.

En un metaanálisis de 106 estudios clínicos aleatorizados y controlados con 99469 hipertensos desarrollo edema periférico fue significativamente superior en el grupo tratado con AC comparado con controles/placebo (10.7 versus 3.2%, $p < 0.0001$). La tasa de discontinuación del tratamiento debido al edema también fue mayor en los pacientes tratados con AC comparado con placebo (2.1 versus 0.5, $p < 0.0001$).

La presencia de edema tiene relación con diferentes factores vinculados al tratamiento con AC:

- La dosis: en un estudio realizado con amlodipina, la incidencia fue 5% con dosis de 5 mg diarios, 25% con 10 mg/día y se elevó al 75% con dosis de 20 mg/d, poco usadas en la práctica diaria. El edema con altas dosis de AC fue 2.8 veces más elevado que con la menor dosis (16.1% con dosis plenas versus 5.7% a bajas dosis, $p < 0.0001$)

- El tiempo de exposición: se demostró una clara relación entre la duración de la terapia y la incidencia de edema periférico, con un incremento de diez veces entre las cuatro y veintiséis semanas de tratamiento

(2.3% vs 23.8%, respectivamente, $p < 0.0001$).

• El tipo de AC: la incidencia de edema periférico con el tratamiento con DHP es cuatro veces mayor a la producida por no-DHP (12.3% vs 3.1%, $p < 0.0001$). Entre los DHP, el riesgo relativo de edema periféricos con la utilización de DHP lipofílicas (lercanidipina, lacidipina) es 57% menor que con DHP tradicionales (amlodipina, nifedipina) (RR 0.43, 95% IC 0.34-0.53, $p < 0.0001$).

Efectos sobre el edema de la asociación entre antagonistas cálcicos y bloqueantes del sistema renina-angiotensina

La combinación de AC con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II es una medida eficaz para disminuir el desarrollo de edema y potenciar el efecto hipotensor. La acción dilatadora a nivel venular de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA) contrarresta la vasodilatación precapilar de los AC. A su vez, los BSRA bloquearían la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona secundaria a la vasodilatación arterial producida por los AC, obteniendo adicionalmente un efecto sinérgico en el control de la presión arterial (PA).

Un estudio que comparó amlodipina 10 mg con telmisartan 80 mg y la asociación a mitad de dosis de ambos fármacos, demostró que la asociación presentó mejor control de PA con menos efectos adversos (25% con amlodipina, 13.3% con telmisartan y 12.9% con la asociación).

En un metaanálisis de 25 estudios clínicos aleatorizados y controlados con 17206 pacientes se observó que la incidencia de edema con el tratamiento combinado AC/BSRA fue 38% menor que con la monoterapia con AC (RR 0.62, IC 95%, 0.53-0.74; $p < 0.00001$); y el riesgo de discontinuación del tratamiento debido al edema periférico fue 62% menor con la terapia combinada en comparación con la monoterapia (RR 0.38, IC 95% 0.22-0.66; $p = 0.002$). Esta combinación no solo mejora la eficacia antihipertensiva sino que también reduce el riesgo de eventos cardiovasculares.

Bibliografía Recomendada

1. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:479-482.
2. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al; ACCOMPLISH Trial Investigators.. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
3. Real de Asúa D, Suárez C. Diferencias y similitudes entre los bloqueadores de los receptores del calcio (antagonistas del calcio). *Hipertens Riesgo Vasc* 2013; 30 (Supl 2):20-29.
4. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf* 1996;15:91-106.
5. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htete N, Berrios RS, Makwana H et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate--a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:1270-1280.
6. Goyal J, Khan ZY, Upadhyaya P, Goyal B, Jain S. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res* 2014;8:HC08-HC11.
7. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011;124:128-135.



CAPÍTULO 05

EFFECTOS ANTIATEROGÉNICOS Y ANTIAGREGANTES DE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Coordinador: Dr. Joaquín Serra

Participantes: Dr. Sergio González, Dr. Carlos March, Dr. Nicolás Renna

Efectos antiaterogénicos

Si bien está claramente establecido que la disminución de la presión arterial (PA) es el principal determinante de la reducción de la morbimortalidad total y cardiovascular (CV) en el sujeto hipertenso, también es cierto que la mayoría de las complicaciones relacionadas con la hipertensión arterial (HTA) se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis. El calcio iónico parece desempeñar un rol clave en la iniciación del proceso aterosclerótico. Su acción se ha comprobado en distintos mecanismos vinculados como el daño y necrosis endotelial, quimiotaxia e infiltración monocitaria, acumulación plaquetaria en endotelio dañado, permeabilidad de la membrana y proliferación y migración celular. Además, el crecimiento de la placa depende también, en gran medida, de mecanismos dependientes de calcio, tal como la liberación de factores de crecimiento y la formación de matriz extracelular con síntesis de colágeno.

Los Antagonistas Cálculos (AC), particularmente los dihidropiridínicos, parecerían tener efectos benéficos en muchas de estas áreas, que excede su conocido efecto antihipertensivo. De hecho, los AC han mostrado poseer un efecto antioxidante a través de la inactivación del anión superóxido, con atenuación de los niveles de lipoperóxidos e isoprostanos, incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), y finalmente, mejoría en la función del endotelio vascular. Este efecto beneficioso ha sido demostrado clínicamente en el estudio ENCORE I, en el que la nifedipina mejoró la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio. Es importante destacar que la nifedipina puede activar PPAR- γ mediante la inhibición de la actividad de ERK 1/2 en los macrófagos, lo que sugiere que los PPARs pueden estar implicados en los efectos anti-ateroscleróticos de esta droga.

Estudios experimentales y diferentes ensayos clínicos evidenciarían que algunos agentes antihipertensivos impactan en mayor forma sobre la aterosclerosis, y que dicha acción sería independiente de la reducción de PA. Los AC parecen tener un mayor efecto antiaterogénico respecto a otros antihipertensivos, así como un beneficio sobre ciertos cambios deletéreos estructurales y funcionales que ocurren a nivel vascular a consecuencia de la HTA.

La progresión de la aterosclerosis puede ser estudiada clínicamente por tres métodos fundamentales: medición del espesor íntima-media (EIM) carotídeo, evaluación del grado de calcificación coronaria y por angiografía coronaria. La determinación del EIM mediante ultrasonido ha sido considerada durante muchos años como un predictor de morbimortalidad CV, y como el método más aceptable para la detección de aterosclerosis temprana, así como para la valoración del impacto de una estrategia terapéutica sobre el proceso aterosclerótico. Sin embargo, trabajos más recientes ponen en duda la importancia de la medición del EIM y enfatizan el poder pronóstico de la presencia de placas ateroscleróticas más que del aumento del EIM en sí mismo.

Diversos ensayos clínicos han evaluado el impacto de los AC sobre el EIM carotideo, tanto contra placebo como contra otros antihipertensivos. El estudio PREVENT evaluó amlodipina vs. placebo en 377 sujetos con lesiones coronarias angiográficas. Tras tres años, la amlodipina redujo significativamente el EIM carotideo, aunque los pacientes del grupo amlodipina presentaron menor valor de PA razón por la cual no se puede descartar totalmente que parte del efecto se deba a la reducción de la PA. En dos sub-estudios del

estudio INSIGHT, la nifedipina GITS (OROS en nuestro país) ocasiono una regresión del EIM superior a la hidroclorotiazida a nivel de la carótida primitiva y una menor calcificación coronaria medida por score de calcio. El estudio ELSA sobre 2334 pacientes evidenció una mayor regresión del EIM y un menor número de placas con lacidipina respecto al atenolol. Hace más de veinte años, el estudio INTACT demostró que pacientes tratados con nifedipina de acción prolongada (Retard) mostraban una menor progresión de aterosclerosis, evidenciada por una reducción significativa de nuevas lesiones coronarias en relación al placebo detectadas por cinecoronariografía.. La TABLA resume los resultados de algunos de los estudios más significativos sobre los efectos antiateroscleróticos de los AC.

TABLA. EFECTOS ANTIATEROSCLERÓTICOS DE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Estudio	N	Seguimiento (años)	Tratamiento	Evaluación Aterosclerosis	Resultados (a favor del AC)
INTACT	425	3	Nifedipina vs. placebo	CACG	Reducción de nuevas lesiones
INSIGHT IMT	439	4	Nifedipina vs. Coamilozide	EIM carotideo	Menos progresión de EIM
INSIGHT (Rama Ca Coronario)	547	3	Nifedipina vs. Coamilozide	Score de Calcio (TAC)	Menos calcificación
PREVENT	377	3	Amlodipina vs. placebo	EIM carotideo	Menos progresión de EIM
ELSA	2334	4	Lacidipina vs. atenolol	EIM carotideo	Menor número de placas. Mayor regresión

CACG, cineangiografía; EIM, espesor íntima-media; Ca, calcio, TAC, tomografía axial computada; AC, antagonistas cálcicos

Efectos antiagregantes

Diferentes autores han postulado que los AC pueden tener efectos inhibidores plaquetarios de utilidad clínica, en razón de que, al menos en parte, la activación plaquetaria está asociada con el movimiento de calcio intracelular. Ya en 1983 Fuster y col. publicaron un estudio comparativo en el cual se evaluaba el efecto antiplaquetario del verapamilo, nifedipina y dipiridamol. Los autores concluyeron que los tres fármacos previenen la formación de trombos inhibiendo la actividad plaquetaria en este modelo y que los AC son



tan eficaces como el dipiridamol.

El aumento de la concentración intracelular de calcio es esencial para la activación plaquetaria, por lo tanto, los fármacos que atenúan este incremento en las plaquetas pueden tener actividad antiagregante. Como se ha demostrado, la nifedipina es capaz de inhibir la agregación plaquetaria, aunque las plaquetas carecen de canales de calcio de tipo L. Hasta la fecha, los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo poco claros. Diltiazem y Verapamilo han mostrado efecto similares.

Consideraciones finales

Si bien la progresión de la aterosclerosis puede retrasarse al disminuir la PA, este beneficio puede diferir según el agente antihipertensivo. Los AC demostraron un mayor beneficio que los diuréticos y los beta-bloqueantes sobre la aterosclerosis carotídea y coronaria, el cual sería independiente de su efecto hipotensor. Sin embargo, los estudios tienen varias limitaciones a tener en cuenta. Primero, no todos incluyen las mediciones de aterosclerosis como punto final primario; segundo, algunos efectos pleiotrópicos podrían incrementar la posibilidad de encontrar resultados positivos; tercero, esta superioridad de los AC representa un beneficio sobre una variable subclínica o intermedia (EIM), sin haber pruebas en grandes metaanálisis ni ensayos clínicos de que tal beneficio se traduzca en una menor tasa de morbilidad total o CV por lo que es aún necesaria una mayor evidencia en estudios a gran escala para la confirmación de los beneficios clínicos descriptos.

Bibliografía Recomendada

1. Ishii N, Matsumura T, Shimoda S, Araki E. Anti-atherosclerotic potential of dihydropyridine calcium channel blockers. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:693–704.
2. Preston Mason R. Pleiotropic effects of calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 293-303.
3. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003;107:422-428
4. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs* 2016;76:1529-1550
5. Coca A, Mazón P, Aranda P, Redón J, Divisón JA, Martínez J et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 91-105.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
7. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the

- progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
8. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19:505-515.
9. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). INTACT Group Investigators. *Lancet* 1990;335:1109-1113
10. Pumphrey CW, Fuster V, Dewanjee MK, Chesebro JH, Vlietstra RE, Kaye MP. Comparison of the antithrombotic action of calcium antagonist drugs with dipyridamole in dogs. *Am J Cardiol* 1983;51:591-595
11. Dai H, Chen J, Tao Q, Zhu J, Zhang F, Zheng L et al. Effects of diltiazem on platelet activation and cytosolic calcium during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Postgrad Med J* 2003;79:522-526



CAPÍTULO 06

INDICACIONES ACTUALES DE LOS ANTAGONISTAS CÁLCICOS. EFICACIA VERSUS OTROS ANTIHIPERTENSIVOS. UBICACIÓN COMPARATIVA DE DIHIDROPIRIDINAS Y NO-DIHIDROPIRIDINAS SEGÚN PATOLOGÍAS

Coordinador: Dr. Alejandro Delucchi

Participantes: Dra. Fabiana Calabria, Dra. Daniela Cianfagna, Dra. Paula Cuffaro, Dr. Marcos Marín, Dr. Julián Volmaro

Indicaciones actuales de los Antagonistas Cálculos

Los antagonistas cálcicos (AC) son una clase heterogénea de fármacos con reconocida eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), angina de pecho y arritmias.

Las guías vigentes para el manejo de la HTA proponen a los AC como fármacos de primera línea en el tratamiento del paciente hipertenso. La Sociedad Americana de Hipertensión junto a la Sociedad Internacional de Hipertensión, ubican a los AC como drogas de primera elección en los pacientes hipertensos de raza negra, en mayores de 60 años y en aquellos que, por los niveles de presión arterial (PA), estaría justificado iniciar la terapia con una combinación de dos drogas, donde una de las cuales debería ser un AC. La Sociedad Europea de Hipertensión, en sus últimas recomendaciones, prioriza la elección de las drogas antihipertensivas en función de condiciones asociadas o situaciones específicas. De este modo, sugieren iniciar el tratamiento con AC en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis asintomática, angina de pecho previa, HTA sistólica aislada del anciano, síndrome metabólico, pacientes de raza negra y en hipertensas durante el embarazo. Las guías británicas (NICE) proponen el inicio del tratamiento antihipertensivo con AC, como monoterapia, en pacientes mayores de 55 años o de origen afroamericano de cualquier edad.

Un reciente Consenso en pacientes con enfermedad coronaria (EC) señala que los AC deberían agregarse a los beta-bloqueantes (BB) cuando la PA permanece elevada o persiste la angina de pecho, y pueden sustituirlos cuando hay contraindicaciones o efectos adversos.

El verapamilo, en virtud de su efecto despreciable sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es uno de los fármacos aceptados junto con los alfa-bloqueantes para utilizar durante el estudio del paciente con sospecha de HTA secundaria a aldosteronismo primario.

El uso de AC debe considerarse además en pacientes con angina de Prinzmetal, vasoespasmio periférico por Raynaud, HTA vinculada al uso de ciclosporina o antiinflamatorios no esteroides (por la ausencia de interacción con estos fármacos común a los bloqueantes del SRAA y diuréticos), isquemia crónica de miembros inferiores, e hipertensos con taquicardias supraventriculares (sobre todo verapamilo y diltiazem).

Eficacia comparativa de los Antagonistas Cálculos en la prevención de eventos cardiovasculares

Promediando los '90, los AC fueron cuestionados debido al aumento de la morbimortalidad cardiovascular observada en pacientes con EC. Este efecto sólo fue relacionado con la nifedipina de liberación rápida y acción corta, y fue atribuido a la activación simpática refleja secundaria, no observándose con el uso de AC de vida media prolongada. Uno de los primeros metaanálisis que confirmó la utilidad de los AC como drogas de primera línea para el tratamiento de la HTA, y despejó las dudas que existían respecto a su seguridad, fue el BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS COLLABORATION. Posteriormente, estudios como ALLHAT, ASCOT, CONVINCENCE, INVEST y NORDIL, entre otros, demostraron la equivalencia y, en algunos casos, la superioridad de los AC en relación a otros antihipertensivos en la prevención de eventos cardiovasculares (ECV). Dos estudios, diseñados para valorar la seguridad de las DHP en pacientes coronarios (ACTION con nifedipina Oros y CAMELOT con amlodipina) pudieron probar que los AC de acción prolongada son seguros en pacientes con EC y eficaces, sobre todo si los pacientes son hipertensos.

Diferentes autores y estamentos coinciden en que los principales beneficios de la terapia antihipertensiva serían debidos a la disminución per se de la PA más que a efectos diferenciales entre las distintas familias

de antihipertensivos. No obstante, recientes metaanálisis marcan diferencias entre los distintos grupos de antihipertensivos en prevención de ECV. De acuerdo a los mismos los AC serían más efectivos en reducir el accidente cerebrovascular y la mortalidad por cualquier causa y menos efectivos en reducir la insuficiencia cardíaca (IC).

Ubicación comparativa de Antagonistas Cálcidos Dihidropiridínicos y no Dihidropiridínicos según las patologías

Los AC comparten un mecanismo de acción común. Sin embargo, la forma en que ejercen sus efectos farmacológicos es diferente entre las subclases. Los agentes dihidropiridínicos (DHP) tienden a ser más potentes vasodilatadores que los no dihidropiridínicos (no-DHP), mientras que los últimos tienen mayor efecto inotrópico y cronotrópico negativo. Ambas subclases, a dosis equivalentes, tienen una capacidad similar para reducir la PA (aunque los no-DHP necesitan dosis más altas para lograrlo). Los no-DHP parecen ofrecer ventajas potenciales en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y nefropatía diabética, aunque la evidencia disponible en este punto es escasa y no contundente. En los últimos años algunos trabajos sugieren que nuevos AC DHP, (Ej: lercanidipina) podrían tener un efecto nefroprotector apoyando su uso en pacientes hipertensos con ERC.

Siendo que la mayoría de la evidencia sobre la utilidad de los AC en el tratamiento de la HTA se basa en el uso de los DHP, son los que integran este subgrupo los fármacos recomendados actualmente como terapia de primera línea o como socio ideal para terapias combinadas para el manejo de la HTA.

Cuando los AC deben ser agregados a los BB en pacientes con EC se prefieren los DHP de acción prolongada a los no DHP para evitar la bradicardia excesiva o el bloqueo cardiaco. En el caso de eventos adversos o contraindicaciones a los BB, los no-DHP pueden sustituirlos. Los no-DHP no deben utilizarse en pacientes con IC o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La nifedipina de acción corta debe evitarse porque provoca taquicardia refleja y empeora la isquemia miocárdica.

Los no-DHP, por su condición de reducir el automatismo y la conducción auriculoventricular, pueden estar indicados en pacientes hipertensos con taquicardia o para controlar la frecuencia cardíaca en hipertensos con fibrilación auricular.

Bibliografía Recomendada

1. Weber M, Schiffrin E, White W, Mann S, Lindholm L, Kenerson J et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2014; 16: 14-26.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
3. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guidelines (CG 127). En: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
4. Consenso de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología* 2013; vol. 81, suplemento 2.
5. Rosendorff C, Lackland D, Allison M, Aronow W, Black H, Blumenthal R et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardi-

- ology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1998-2038.
6. Elliott W, Ram C. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 687-689.
7. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
9. ASCOT investigators. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
10. Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W et al. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
11. Pepine C, Handberg E, Cooper-De Hoff R, Marks R, Kowey P, Messerli F et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs an on-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
12. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen S, Lindholm L, Syvertsen J et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
13. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-648
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al; CAMELOT Investigators.. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225
15. Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-1341.
17. Ettehad D, Emdin C, Kiran A, Anderson S, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.

18. Mukete B, Cassidy M, Ferdinand K, LeJemtel T. Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15: 243-257.
19. Frishman W. Calcium channel blockers: differences between subclasses. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 Suppl 1:17-23.
20. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertens Res* 2017; 40:21-28.
21. Van Gelder I, Rienstra M, Crijns H, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388: 818-828.

CAPÍTULO 07

ASOCIACIONES DE DROGAS CON ANTAGONISTAS CÁLCICOS: EFICACIA DE LAS DISTINTAS COMBINACIONES, ACCIÓN SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS, CUIDADOS ESPECIALES

Coordinador: Dr. Roberto Ingaramo

Participantes: Dr. Lucas Aparicio, Dr. Marcos Baroni, Dra. Andrea Corrales Barboza,
Dr. Diego Fernández, Dra. Jorgelina Presta

Los objetivos de asociar drogas en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) son: lograr mejor control tensional, no aumentar la dosificación evitando efectos adversos, combinar acciones que protejan al árbol vascular más allá del descenso tensional y, en el caso de las combinaciones fijas elevar el cumplimiento de los pacientes, lo que ya ha demostrado impacto positivo en la morbimortalidad en pacientes hipertensos.

La complementación racional, utilizando con preferencia fármacos de vida media similar, o de duración similar del efecto antihipertensivo, favorece la sinergia a lograr, y si usamos fármacos con distinto mecanismo de acción permite un ataque simultáneo a distintos sistemas vasoconstrictores comprometidos en la fisiopatogenia de los pacientes, lo que en general aumenta la eficacia, disminuyendo además la posibilidad de la activación compensatoria de alguno de ellos.

Indicaciones

Los antagonistas cálcicos (AC) pueden combinarse con cualquiera de las otras clases de drogas antihipertensivas (preferentemente con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona-BSRA) y con otro tipo de drogas. (Ej.: hipolipemiantes).

Las combinaciones con AC pueden ser utilizadas como primera elección en hipertensos Grado II con riesgo moderado o alto, o en aquellos que con monodrogas no logran los objetivos de control luego de tres meses

Combinaciones preferidas o más eficaces

- AC dihidropiridínico (DHP) de acción prolongada con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor AT 1 de la angiotensina II (ARA II)

Esta combinación es uno de los ejemplos más claros del llamado sinergismo de potenciación. La combinación AC-BSRA: disminuye la actividad simpática refleja mediada por los DHP, que en algunos pacientes puede ser perjudicial, sobre todo en coronarios; agrega vasodilatación venosa al efecto arteriolar de los AC generando así un efecto vasodilatador mixto; disminuye los edemas periféricos de los AC, probablemente por su efecto venodilatador a nivel microcirculatorio. A nivel renal los BSRA dilatan principalmente las arteriolas eferentes mientras que los AC las arteriolas aferentes del glomérulo, resultando un balance en la presión intraglomerular, que protege la función del riñón. En el único estudio diseñado para evaluar impacto de combinaciones de drogas sobre morbimortalidad (ACCOMPLISH) la combinación AC+IECA demostró, a igual descenso tensional, mayor eficacia preventiva que la asociación AC+Tiazidas (TZD).

La combinación de AC DHP con BSRA (tanto IECA como ARA II) está ampliamente difundida en nuestro país, principalmente en la forma de asociaciones fijas.

Combinaciones aceptables

- AC con una TZD

Aunque no contamos con estudios comparativos, ésta asociación de drogas podría ser electiva en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada (HSA). Algunos trabajos no limitan solo a éstos pacientes sino demuestran efectos antihipertensivos y preventivos en hipertensos esenciales de distintas edades.

Ambos grupos de drogas han demostrado efecto preventivo de eventos en pacientes con HSA, por lo que como monodrogas son fármacos de 1era elección en esos casos. La combinación de ambos suma la capacidad natriurética propia de los AC a la de las TZD, y complementa la reducción leve de la resistencia periférica provocada por las TZD (todavía no totalmente explicada farmacológicamente).

La combinación AC-TZD no está aún disponible en nuestro país en su forma de combinación fija.

- AC DHP con un beta-bloqueante (BB)

La asociación AC DHP-BB incrementa el efecto antihipertensivo de cada uno de los componentes por separado. Además los BB atenúan la estimulación del sistema nervioso simpático y la taquicardia refleja producidos por los



AC de acción corta. La vasodilatación inducida por los AC atenúa la vasoconstricción adrenérgica periférica de los BB tradicionales como atenolol. No comercializada aún como asociación fija en nuestro país.

Otras combinaciones

Según las condiciones clínicas los AC no-DHP pueden suplantar a los DHP, con excepción de la asociación con BB. En dosis fijas, estas asociaciones no existen actualmente en nuestro país.

En pacientes con HTA Grado II de difícil control y/o hipertensos resistentes al tratamiento, los AC pueden ser utilizados en triple combinación junto con BSRA y TZD. Las combinaciones triples han demostrado gran eficacia antihipertensiva, logrando controlar la mayor parte de los pacientes.

Combinaciones con otros fármacos

• AC (Amlodipina) con Estatinas (Atorvastatina-Simvastatina)

Tienen efecto sinérgico sobre la función de la pared arterial mejorando la elasticidad de las grandes y pequeñas arterias y la resistencia vascular sistémica. Las estatinas poseen un leve efecto hipotensor, más evidente en estas asociaciones. En los estudios de eficacia comparativa entre las diferentes combinaciones, las asociaciones con AC fueron las más efectivas en la reducción de eventos y de la morbimortalidad cardiovascular, en especial coronaria. Comercializadas en el país en asociaciones fijas

Cuidados especiales

Los cuidados inherentes a las diferentes combinaciones de antihipertensivos con AC son escasos y no diferentes a los de otras asociaciones. Se debe procurar evitar combinaciones no racionales (distinta farmacocinética, o actuar sobre similar mecanismo fisiopatológico) o contraindicadas. Algunas combinaciones fijas de AC pueden tener escasa flexibilidad en las dosis de los fármacos que las componen.

En ancianos el uso de asociaciones debe ser monitorizada por el riesgo de hipotensión arterial y síncope y la posibilidad de traumatismos y fracturas, especialmente en los pacientes frágiles.

Bibliografía Recomendada

1. Lu Z, Chen Y, Li L, Wang G, Xue H, Tang W. Combination therapy of renin-angiotensin system inhibitors plus calcium channel blockers versus other two-drug combinations for hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017;31:1-13
2. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2015;17:193-199
3. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la Hipertensión Arterial (2011).
En: http://www.saha.org.ar/1/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357
5. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group.. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:399-407
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al; ACCOMPLISH Trial Investigators.. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428



CAPÍTULO 08

USO DE ANTAGONISTAS CÁLCICOS EN POBLACIONES ESPECIALES: NIÑOS, EMBARAZADAS, ANCIANOS

Coordinador: Dra. Olga Beatriz Páez

Participantes: Dra. Rosa Simsolo, Dr. Luis Pompozzi, Dra. Judith Zilberman, Dr. Martín Salazar

Uso de antagonistas cálcicos en niños y adolescentes

Los antagonistas cálcicos (AC) dihidropiridínicos son utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en niños y adolescentes, como monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos, cuando no se logra el control de la presión arterial (PA). Son una opción cuando existen contraindicaciones para la utilización de inhibidores del sistema renina angiotensina.

Los AC más utilizados son la amlodipina y la nifedipina de acción prolongada. La amlodipina es la más estudiada en pediatría. Por su larga vida media puede administrarse cada 24 hs y tiene pocos efectos adversos. El estudio con mayor número de pacientes incluyó 268 niños y adolescentes, reportando reducciones significativas de PA con dosis de 2,5 y 5 mg vs placebo.

Un estudio multicéntrico, farmacocinético, en hipertensos de 6 meses a 17 años demostró que la depuración y los volúmenes de distribución de amlodipina ajustados según el peso, eran significativamente mayores en los menores de 6 años, sugiriendo que en este rango etario la dosis efectiva de amlodipina debería ser superior respecto a los de más edad.

Otro ensayo clínico comprobó que la eficacia antihipertensiva de la nifedipina y la amlodipina es similar en niños hipertensos con trasplante renal. Sin embargo, la nifedipina presentó mayor incidencia de hiperplasia gingival que mejoró con la disminución de la dosis o cambiando a amlodipina.

No se recomienda el uso de nifedipina de liberación inmediata, por el descenso brusco e impredecible de la PA y por el efecto rebote de PA que sigue a la acción máxima de este fármaco que puede producir alteraciones de la autorregulación cerebral y encefalopatía en niños.

Las dosis y frecuencia de administración de los AC recomendados en niños y adolescentes se expresan en la TABLA.

Los AC son bien tolerados en niños y adolescentes. Los efectos adversos más comunes son cefaleas, rubor, taquicardia, mareos, edema periférico, hiperplasia gingival, náuseas, vómitos y constipación.

En resumen, hay escasos estudios de drogas antihipertensivas en pediatría, limitados a evaluar la eficacia antihipertensiva y la seguridad, pero no el daño de órgano blanco. Los AC evaluados resultaron seguros, al menos en el corto plazo.

TABLA . DOSIS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE LOS AC RECOMENDADOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Droga	Inicial	Máximo	Frecuencia de administración
AMLODIPINA	0.05-0.1 mg/kg/d (hasta 5 mg/d)	0.6 mg/kg/d (hasta 10 mg/d)	1 por día
NIFEDIPINA AP	0.25-0.5 mg/kg/d (hasta 60 mg/d)	3 mg/kg/d (hasta 120 mg/d)	1-2 x día

AP, acción prolongada

Uso de antagonistas cálcicos en embarazadas

El tratamiento farmacológico de la HTA no severa en el embarazo es aun controvertido. Sin embargo, existen cada vez más evidencias de iniciar el tratamiento farmacológico cuando la paciente presenta en el consultorio varios registros de PA sistólica y/o diastólica mayores de 150 mmHg y/o 100 mmHg respectivamente.

Diversos AC han sido evaluados en el tratamiento de la HTA en el embarazo, incluyendo isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, amlodipina y verapamilo. El AC evaluado en mayor cantidad de ensayos clínicos y con más número de pacientes, es la nifedipina, que junto a la alfa metil-dopa y el labetalol son las drogas de elección en la embarazada hipertensa.

Las dosis y formas de administración de nifedipina que han demostrado seguridad en el embarazo y lactancia son de 10 a 40 mg/día, vía oral cada 6 u 8 hs, o cada 24hs con nifedipina de acción prolongada. La administración sublingual está contraindicada por riesgo de hipotensión brusca.

En el caso de una emergencia hipertensiva y sin pérdida de la conciencia, puede usarse nifedipina en comprimidos vía oral de liberación lenta (10-20mg). Se indicará 10 mg vía oral cada 30-40 minutos según respuesta de la PA con una dosis máxima de 40 mg. Como efectos adversos maternos se describen: cefaleas, tuforadas y palpitaciones y en el feto, taquicardia. Siempre que sea posible es preferible usarla luego del primer trimestre del embarazo para evitar efectos indeseables fetales.

La nifedipina debe usarse con cuidado junto al sulfato de magnesio, ya que puede potenciar el efecto tocolítico de ambas drogas. Incluso, esta descrito que, esta acción de la nifedipina es superior a los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos y al sulfato de magnesio, por lo cual, en el trabajo de parto prematuro este mecanismo de acción puede brindar beneficios terapéuticos. Algunos autores han señalado que la administración de AC en el último trimestre del embarazo se relacionaba con convulsiones neonatales, sin embargo revisiones posteriores refutaron este concepto.

En la embarazada hipertensa con cardiopatía isquémica, los beta-bloqueantes (BB) como el labetalol son la primera línea de tratamiento mientras que los AC pueden utilizarse como alternativa o asociados. Cuando la HTA se acompaña de diabetes mellitus o enfermedad renal crónica se necesitan por lo general dos o más antihipertensivos para controlar la PA.

En conclusión, los AC y particularmente la nifedipina son seguros para utilizar durante el embarazo y en algunas comorbilidades, en las dosis y formas de administración indicadas.

Uso de antagonistas cálcicos en los ancianos

La evidencia inicial sobre el uso de AC en ancianos proviene de los ensayos clínicos sobre HTA sistólica en los años 90.

En el estudio Syst-Eur se comprobó, en 4500 hipertensos mayores de 60 años con PA sistólica >160 mmHg, que el tratamiento con nitrendipina (+/- hidroclorotiazida) fue superior al placebo y disminuyo en forma significativa (42%) la incidencia de accidente cerebro-vascular (ACV) y de enfermedad coronaria (26%). El estudio fue interrumpido precozmente por el beneficio en sus resultados. Datos razonablemente comparables fueron hallados en pacientes asiáticos (Syst-China)

La eficacia de los AC para disminuir eventos cardiovasculares (CV) en ancianos es similar a otros antihipertensivos a similar descenso tensional. En el estudio STOP-2, que incluyó pacientes mayores de 70 años con PA sistólica >180 mmHg y/o PA diastólica >105 mmHg, la tasa de eventos en el grupo de AC



(felodipina o isradipina) fue similar al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora, diuréticos o beta-bloqueantes.

Aunque no fueron diseñados específicamente para este grupo etario, varios ensayos clínicos que analizaron la eficacia de los AC en uno de los brazos de tratamiento tuvieron una proporción significativa de pacientes mayores de 65 años. En ellos los AC demostraron igualdad o superioridad en comparación con otros antihipertensivos. Cabe destacar, que el grueso de la evidencia fue con el uso de AC dihidropiridínicos.

El metaanálisis Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration tuvo como objetivo primario evaluar los eventos CV totales e incluyó ~180.000 individuos, separados en "adultos jóvenes" (< 65 años) y "adultos mayores" (> 65 años). En los adultos mayores se confirmó la superioridad de los AC vs placebo (con una reducción de 25% en la incidencia de eventos, algo superior al beneficio en los más jóvenes) y su equivalencia con otros antihipertensivos. En el metaanálisis de Law, basado en 108 ensayos clínicos publicados hasta el 2007 se demostró, aunque sin estratificación por edad, que los AC fueron similares al resto de antihipertensivos para prevenir enfermedad coronaria, aunque algo superiores en la prevención de ACV lo que se repite en varios metaanálisis, junto al menor efecto preventivo de insuficiencia cardíaca de los AC vs otros antihipertensivos.

Así, existe fuerte evidencia que avala la eficacia antihipertensiva de los AC en individuos de 65 a 80 años; más allá de esta edad no hay datos disponibles. Dado el abrupto incremento de la incidencia de ACV por encima de los 65 años, el efecto beneficioso de los AC en este aspecto podría ser una ventaja adicional para el tratamiento de adultos mayores.

Bibliografía Recomendada

1. Misurac J, Nichols KR, Wilson AC. Pharmacologic Management of Pediatric Hypertension. *Paediatr Drugs* 2016;18:31-43
2. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ et al; PATH-1 Investigators.. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004;145:353-359
3. Flynn JT, Nahata MC, Mahan JD Jr, Portman RJ; PATH-2 Investigators. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2006;46:905-916
4. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh RS. Cochrane in context: pharmacological interventions for hypertension in children. *Evid Based Child Health* 2014;9:581-583
5. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Ministerio de Salud de la Nación/Dirección Nacional de Maternidad e Infancia (2010).
En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000241cnt-g11.hipertension-embarazo.pdf>
6. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD002252
7. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131
8. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:134.e1-e20
9. Bateman BT, Huybrechts KF, Maeda A, Desai R, Paterno E, Seely EW et al. Calcium Channel Blocker Exposure in Late Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures. *Obstet Gynecol* 2015;126:271-278

10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al; ASCOT Investigators.. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336:1121-1123.
15. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665



RESUMEN FINAL

Dr. Mario Bendersky, Dr. Pablo Rodríguez

FARMACOLOGÍA APLICADA

- El efecto antihipertensivo de los antagonistas cálcicos (AC) se basa en su acción vasodilatadora, la que se ejerce principalmente en los vasos de resistencia, y en forma secundaria en las arterias de mediano calibre como las del antebrazo.
- La administración crónica aumenta la biodisponibilidad y la vida media de los AC debido a la saturación de su metabolismo hepático. El envejecimiento prolonga la vida media de estos fármacos por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con dosis menores en pacientes de edad avanzada.
- La amlodipina es la dihidropiridina (DHP) de vida media más prolongada. Luego de su discontinuación, la PA retorna lentamente a su valor basal.
- La lercanidipina tiene un comienzo de acción más lento y una duración más prolongada del efecto independiente de su concentración plasmática en razón de que se acumula en la bicapa fosfolipídica de las membranas
- El uso combinado de un beta-bloqueante (BB) con AC no DHP puede aumentar los efectos cronotrópicos negativos de estos últimos o causar bloqueo aurículo-ventricular.
- El principal mecanismo de interacción farmacológica de los AC es la inhibición del citocromo 3A4.

VARIABLES CLINICAS

- Los efectos aparentemente beneficiosos de los AC sobre la velocidad de la onda de pulso y la presión aórtica central sólo han sido comprobados en estudios en los que estos fármacos se utilizaron en combinación con otros antihipertensivos (fundamentalmente bloqueantes del sistema renina-angiotensina-BSRA).
- La variabilidad de la presión arterial (VPA) es un predictor independiente de riesgo cardiovascular (CV). En ensayos clínicos que evaluaron la VPA a largo plazo, la amlodipina demostró un efecto beneficioso sobre esta variable en relación a otros antihipertensivos.
- En hipertensos con aumento del índice de resistencia vascular sistémica medida por cardiografía de impedancia los AC DHP son fármacos eficaces.

EFFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos de los AC varían de acuerdo a su composición química.
- Los AC no-DHP producen principalmente bradicardia, trastornos de la conducción cardíaca e inotropismo negativo. El verapamilo puede generar constipación hasta en un 30% de los pacientes.
- Los efectos adversos más relevantes de los AC DHP son edema, rubefacción y cefaleas, y presentan relación con el tiempo de exposición y la dosis.
- Entre los DHP, el riesgo relativo de edema periférico con la utilización de DHP lipofílicas (lercanidipina, lacidipina) es 57% menor que con DHP tradicionales (amlodipina, nifedipina)
- La combinación de AC con BSRA es una medida eficaz para disminuir la incidencia de edema.

DAÑO DE ÓRGANOS BLANCO Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

- Los AC tienen propiedades antiateroscleróticas secundarias a su efecto antioxidante, incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y mejoría en la función endotelial.
- Distintos metaanálisis indican que los AC (fundamentalmente DHP) pueden ser ligeramente más eficaces

en la prevención del accidente cerebro-vascular (ACV) que otros antihipertensivos

- Aún sin ser fármacos de primera elección, los AC pueden utilizarse en forma segura y eficaz en pacientes con enfermedad coronaria (EC) (principalmente hipertensos), generalmente en combinación con otros fármacos.
- La cuestión de si los AC son menos eficaces que los diuréticos, los BB o BSRA para la prevención de la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo tema de controversia.
- En estudios aleatorizados comparativos se ha observado que, para reducciones similares de la PA, los AC son ligeramente inferiores a los BSRA y superiores a los BB en regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.
- Los AC, principalmente asociados a otras drogas antihipertensivas, están indicados en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica.

INDICACIONES. MONOTERAPIA Y COMBINACIONES PREFERENTES

- Los AC son considerados dentro de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) por la mayor parte de las Sociedades Internacionales.
- En particular, la Sociedad Americana de HTA y la Sociedad Internacional de HTA, consideran que los AC son particularmente útiles en hipertensos de raza negra, en mayores de 60 años y en aquellos que, por los niveles de presión arterial, estaría justificado iniciar la terapia con una combinación de dos drogas, donde una de las cuales debería ser un AC
- Cuando los AC deben ser agregados a los BB en pacientes con EC se prefieren los DHP de acción prolongada a los no DHP para evitar la bradicardia excesiva o el bloqueo cardíaco.
- Los AC pueden combinarse con cualquier droga antihipertensiva (preferentemente con BSRA). La combinación con BSRA es una de las que demuestra mayor sinergismo de potenciación.
- Las combinaciones con AC pueden ser utilizadas como primera elección en sujetos con HTA Grado II con riesgo moderado o alto, o luego de tres meses de no lograr los objetivos con monodrogas.
- En pacientes con HTA Grado II de difícil control y/o hipertensos resistentes al tratamiento, los AC pueden ser utilizados en triple combinación junto con BSRA y diuréticos. Las combinaciones triples han demostrado gran eficacia antihipertensiva, logrando controlar la mayor parte de los pacientes.

POBLACIONES ESPECIALES

- Los AC DHP son utilizados para el tratamiento de la HTA en niños y adolescentes, como monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos, cuando no se logra el control de la presión arterial (PA). Son una opción cuando existen contraindicaciones para la utilización de BSRA. Se recomienda evitar el uso de AC de acción corta en esta población (Ej. nifedipina de acción inmediata).
- En embarazadas hipertensas, el AC evaluado en mayor cantidad de ensayos clínicos y con más número de pacientes, es la nifedipina, que junto a la alfa metil-dopa y el labetalol son las drogas de elección en este tipo de pacientes. La nifedipina debe usarse con cuidado junto al sulfato de magnesio, ya que puede potenciar el efecto tocolítico de ambas drogas.
- Por su efecto preponderante sobre la presión arterial sistólica los AC DHP son fármacos de elección en el anciano hipertenso.





BISOPIL® 2.5 - 5 - 10 mg: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido contiene bisoprolol fumarato 2.5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo.

INDICACIONES: Hipertensión. Angina de pecho. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, con función ventricular sistólica izquierda reducida junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y opcionalmente, con digitálicos. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Hipertensión / Angina de pecho: Adultos: Se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg al día. Pacientes de edad avanzada: Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible. Pacientes con insuficiencia renal o hepática: En pacientes con trastornos funcionales hepáticos o renales de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día. Interrupción del tratamiento: El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos: 1,25 mg una vez al día durante una semana, si es bien tolerado aumentar a 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si es bien tolerado aumentar a 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si es bien tolerado aumentar a 5 mg una vez al día durante 4 semanas, si es bien tolerado aumentar a 7,5 mg una vez al día durante 4 semanas, si es bien tolerado aumentar a 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día. Se recomienda una estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante la fase de ajuste de la dosis. Modificación del tratamiento: Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, se puede considerar una disminución gradual de la dosis. En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardíaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o considerar su interrupción. La reintroducción y/o el ajuste de dosis de bisoprolol se debe tener en cuenta siempre y cuando el paciente esté de nuevo estable.

CONTRAINDICACIONES: Bisoprolol está contraindicado en: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico i.v., shock cardiogénico, bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos), síndrome del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, hipotensión, asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y formas graves de síndrome de Raynaud, combinaciones con floctafenina y sultoprida, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** El tratamiento con bisoprolol de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis. La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio del estado cardíaco. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular. Si se interrumpe bruscamente el tratamiento, existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica. Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con: hipertensión o angina de pecho acompañada de fallo cardíaco, broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores en forma concomitante. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los agonistas beta-2 puede tener que aumentarse, diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia, ya que pueden enmascararse los síntomas de la hipoglucemia (p. ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración), ayuno prolongado, tratamientos de desensibilización en curso. Como otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el resultado terapéutico esperado, bloqueo AV de primer grado, angina de Prinzmetal, enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias pueden verse acentuadas, especialmente al inicio del tratamiento), anestesia general. En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el periodo post-operatorio. Actualmente, se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente informado del tratamiento con beta-bloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia. En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de beta-bloqueantes (p. ej., bisoprolol) se realizará tras evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio. Bisoprolol no debe administrarse en pacientes con feocromocitoma hasta haber instaurado previamente el tratamiento alfa-bloqueante. Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de una tirotoxicosis pueden quedar enmascarados. **REACCIONES ADVERSAS:** Trastornos cardíacos: Frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Ocasionales: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (en pacientes con angina de pecho o hipertensión), bradicardia (en pacientes con angina de pecho o hipertensión). Raras: dolor de pecho. Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión. Ocasionales: hipotensión ortostática. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: alteraciones del sueño, depresión. Raras: pesadillas, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes:

mareos, cefaleas. Raras: desmayo. Trastornos oculares: Raras: disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto), conjuntivitis. Trastornos del oído y del laberinto: Raras: deterioro de la audición. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Ocasionales: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas. Raras: rinitis alérgica. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, y estreñimiento. Trastornos hepatobiliares: Raras: hepatitis. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea), los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Ocasionales: debilidad muscular y calambres. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Raras: trastornos de la potencia sexual. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: fatiga. Ocasionales: astenia (en pacientes con angina de pecho o hipertensión). Exploraciones complementarias: Raras: aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT). Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES: BISOPIL® 2.5, 5 y 10mg:** envases conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2016**

GADOCOR® 5 - 10: comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido contiene nebivolol clorhidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión. Insuficiencia Cardíaca Crónica. **POSOLOGÍA 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 cardiaca crónica: El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas, debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. La dosis de otros medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Gadocor®. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a intervalos semanales o bisemanales de la siguiente manera: Iniciar con 1,25 mg de nebivolol, incrementando a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, continuando con 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día, siendo esta última la dosis máxima recomendada. Tanto el inicio de tratamiento como cada ajuste de dosis deberán ser supervisados por un médico experimentado, al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (la frecuencia cardiaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable. La aparición de ciertos acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. De ser necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se crea conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente de ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular). No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Poblaciones especiales. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado. En pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a 5 mg. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Gadocor® en estos pacientes está contraindicado. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. En pacientes mayores de 65 años y que reciben tratamiento para hipertensión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario se puede incrementar la dosis a 5 mg. En mayores de 75 años, dada la limitada experiencia en estos pacientes, se debe administrar con precaución y monitorizar en forma continua. Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los compuestos del producto. Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, Gadocor® está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo

sinoauricular, Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia). Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica Antecedentes de asma bronquial y broncoespasmo Feocromocitoma no tratado Acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Las advertencias y precauciones, que se detallan a continuación, son aplicables a los beta-bloqueantes en general. Anestesia: Si se interrumpiera el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Ciertos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución. Frente a reacciones vagales, se puede proteger al paciente, mediante la administración intravenosa de atropina. Cardiovasculares: Los Beta-bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular y la interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. El tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos en pacientes con cardiopatía isquémica, debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. En el caso de ser necesario, el tratamiento de reemplazo debe iniciarse concomitantemente, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Se debe reducir la dosis de los beta-bloqueantes, si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que éstos pueden inducir bradicardia. Emplear con precaución debido: al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción, en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado; a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa, en pacientes con angina de Prinzmetal: los beta-bloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina; a un agravamiento de las alteraciones de la circulación periférica, en pacientes con síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente. Metabólicas/Endocrinas: 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 hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). En los pacientes con hipertiroidismo, los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia y la supresión brusca de la medicación puede aumentar la sintomatología. Respiratorias: Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden incrementar la broncoconstricción. Otras precauciones: Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Sólo después de un estudio minucioso los pacientes con psoriasis podrán tomar beta-bloqueantes. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas, que figuran a continuación, se enumeran separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica debido a la diferente naturaleza de ambas enfermedades. Hipertensión Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se clasifican por órganos y sistemas y según su frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), ocasionales ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) y raras ($\leq 1/1.000$) y desconocidas. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: vértigo, cefalea, parestesia. Raras: síncope. Desconocidas: confusión, alucinaciones, psicosis. Trastornos oculares: Ocasionales: visión alterada. Desconocidas: sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol. Trastornos cardíacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. Trastornos vasculares: Ocasionales: hipotensión, claudicación intermitente. Desconocidas: extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: disnea. Ocasionales: broncoespasmo. Trastornos gastrointestinales: Frecuente: estreñimiento, náuseas, diarrea. Ocasionales: vómitos, dispepsia, flatulencia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionales: prurito, rash eritematoso. Raras: agravamiento de la psoriasis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ocasionales: impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: edema, cansancio. Trastornos del sistema inmunitario: Desconocida: edema angioneurótico e hipersensibilidad. Insuficiencia cardíaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo. Otras descritas, posiblemente relacionadas con nebivolol, son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, bloqueo auriculoventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores. **PRESENTACIONES: GADOCOR® 5 y 10:** estuches conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2015**

LERCADIP® 10 / LERCADIP® 20. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene lercanidipina clorhidrato 10 y 20 mg respectivamente y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antagonista cálcico dihidropiridínico vasoselectivo de larga duración de acción. **INDICACIONES:** hipertensión arterial leve a moderada. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis diaria inicial recomendada es un comprimido de LERCADIP® de 10 mg, 15 minutos antes del desayuno. El máximo efecto antihipertensivo se obtiene al cabo de 2 semanas de comenzado el tratamiento. En caso de no observarse respuesta satisfactoria luego de las primeras 2 semanas de tratamiento, la dosis podrá aumentar a 20 mg/día. En pacientes con hipertensión más severa o refractaria se podrá asociar con otro agente antihipertensivo (diurético, beta-bloqueante o inhibidor de la enzima convertidora). Dosis mínimas y máximas: en algunos pacientes se han observado respuestas favorables con

la dosis de 5 mg/día (medio comprimido, dosis mínima). En pacientes con hipertensión más severa o refractaria se ha utilizado dosis de hasta 30 a 40 mg/día (dosis máximas). **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad a las dihidropiridinas o a la lercanidipina. Embarazo y lactancia. Obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina inestable, postinfarto de miocardio (período inmediato), insuficiencia hepática o renal severa. Intolerancia a la lactosa. Empleo concomitante con antimicóticos orales (ej: ketoconazol o itraconazol), antibióticos del tipo macrólidos (ej: eritromicina, claritromicina, Troleandomicina, etc), y antivirales orales para el tratamiento de la infección por HIV (ej: ritonavir). No deberá utilizarse conjuntamente con medicamentos que contengan ciclosporina. No asociar con jugo de pomelo o con alcohol. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Al igual que con otros antagonistas cálcicos dihidropiridínicos, lercanidipina se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad del nódulo sinusal o deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo. El médico tratante deberá realizar los ajustes de dosis correspondiente en el caso de pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se recomienda especial atención en pacientes con isquemia cardíaca. Muy raramente pueden manifestarse aumento de la frecuencia, duración y severidad de episodios anginosos agudos en pacientes con angor preexistente. Empleo de LERCADIP® con comidas y bebidas: LERCADIP® debe ingerirse como mínimo, 15 minutos antes de las comidas. LERCADIP® no debe ingerirse con jugo de pomelo y debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con dicho fármaco. Manejo de vehículos y utilización de máquinas: No existen contraindicaciones especiales referentes al manejo o a la utilización de máquinas luego del empleo de LERCADIP®, sin embargo, se requiere prestar adecuada atención y tomar los recaudos necesarios dado que pueden manifestarse episodios de vértigos, astenia, sensación de fatiga y muy raramente, somnolencia. Uso en niños: No se recomienda el uso de esta droga en menores de 18 años, debido a que no existe experiencia con su utilización hasta la fecha. Uso en pacientes añosos: La lercanidipina en las dosis habituales ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en la población añosa, no obstante, al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo que se utilice en esta población, se recomienda precaución al iniciar el tratamiento antihipertensivo. Interacciones farmacológicas. La lercanidipina se metaboliza en el hígado por el sistema CYP 3A4; por lo tanto, se debe tener precaución y ajustar la dosis cuando se administren: - inhibidores del sistema (por ejemplo: imidazólicos, eritromicina y fluoxetina), - inductores (por ejemplo: difenilhidantoína, carbamazepina y rifampicina), - otras sustancias (sustratos) que se metabolizan por el mismo sistema, como ser: terfenadina, astemizol, ciclosporina, amiodarona, quinidina, diazepam, midazolam, propranolol y metoprolol, - se observaron interacciones farmacológicas con cimetidina en dosis superiores a 800 mg., - se deberá evitar el uso concomitante con antimicóticos orales (ej: ketoconazol o itraconazol), antibióticos del tipo macrólidos (ej: eritromicina, claritromicina, troleandomicina, etc), y antivirales orales para el tratamiento de la infección por HIV (ej: ritonavir). No deberá utilizarse conjuntamente con medicamentos que contengan ciclosporina. **REACCIONES ADVERSAS:** La incidencia de efectos adversos (rubor, edema, taquicardia, cefalea, mareos) ha sido baja y similar a la del placebo con la dosis de 10 mg o la dosis de 20 mg post administración. La incidencia de estos efectos adversos aumenta cuando se utiliza inicialmente la dosis de 20 mg/día, por este motivo se recomienda comenzar con la dosis de 10 mg/día y luego aumentar si fuese necesario. Otros efectos adversos han sido raros (<1%), no claramente relacionados con el fármaco y ninguno ha sido serio. Si bien no se ha reportado con la lercanidipina, con otras dihidropiridinas se ha observado hiperplasia gingival, dolor precordial y angina de pecho. Ocasionalmente pueden manifestarse: vértigos, somnolencia, fatiga, dolores musculares, trastornos gastrointestinales (náuseas, dispepsias, vómitos, epigastralgia y diarrea), aumento de las transaminasas hepáticas, aumento del volúmen de orina y/o de la frecuencia miccional. **PRESENTACIONES:** envases con 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2009.**

Gadocor[®]

Nebivolol 5 - 10 mg

SELECTIVO Y VASODILATADOR¹



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

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



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



Gador 
Al Cuidado de la Vida

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 Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs. 2007;67(8):1097-107. 4. Manolis A et al. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. Curr Hypertens Rep 2012; 14:285-292. 5. Martinic C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Chir Soc Med Nat 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.

LERCADIP®

LERCANIDIPINA 10 - 20 mg

ÚNICO
en Argentina.

En Hipertensión Arterial, hace la diferencia.

¿POR QUÉ PRESCRIBIR LERCADIP®?

- Presenta eficacia antihipertensiva durante las 24hs.¹
- Posee mayor selectividad vascular en comparación con otros calcio antagonistas.²
- Mejora la función cognitiva.³
- Produce regresión de los cambios estructurales vasculares asociados a la HTA.⁴
- Disminuye la incidencia de edema a menos de la mitad en comparación con amlodipina.⁵
- Mejora la adherencia al tratamiento.⁶



DISPONIBLE EN

30

60

COMPRIMIDOS

 PAMI 60%
INSSJP



LERCADIP 10 - 20:
envases por 30 y 60 comprimidos.

1. Macchiarulo C y col. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings, *Curr Ther Res* 2001; 62 (4) 236-253. 2. Bang LM y col: Lercanidipine : a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63 (22):2449-72. 3. Tisaire-Sanchez J y col; Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine; *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (4): 491-498. 4. Grassi Guido y Col.; Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes; *Blood Pressure* 2006; (15) 5: 268-274. 5. Leonetti G y col: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002 Nov; 15 (11) 1019-20. 6. Prandin MG y col; *High Blood Press* 2000; 9 Suppl. 1: S18-S19.



Gador 
Al Cuidado de la Vida