



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

TOMA DE POSICIÓN 2018

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT 1 DE
ANGIOTENSINA II (ARA II) EN HIPERTENSIÓN Y
PATOLOGÍAS ASOCIADAS

COORDINADORES

Prof. Dr. Mario Bendersky | Prof. Dr. Fernando Filippini

PAXON®

LOSARTÁN

DISPONIBLES EN

30

60

COMPRIMIDOS

PAXON® XR

LOSARTÁN - COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

PAXON® D

LOSARTÁN | HIDROCLOROTIAZIDA



Eficacia antihipertensiva con protección de órgano blanco¹⁻⁴



Paxon® 50 - 100: envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados conteniendo losartán.
Paxon XR®: envase por 30 comprimidos de liberación controlada conteniendo losartán.



Paxon D®: envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados conteniendo losartán e hidroclorotiazida.
Paxon D® 100/12.5 - 100/25: envases por 30 comprimidos recubiertos ranurados conteniendo losartán e hidroclorotiazida.

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



Para más información sobre PAXON®, PAXON® XR y PAXON® D visite www.gador.com.ar

Gador 
Al Cuidado de la Vida



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

TOMA DE POSICIÓN

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT 1 DE
ANGIOTENSINA II (ARA II) EN HIPERTENSIÓN Y
PATOLOGÍAS ASOCIADAS

AÑO 2018

COORDINADORES

Prof. Dr. Mario Bendersky | Prof. Dr. Fernando Filippini

Gador 
Al Cuidado de la Vida

INDICE DE CAPÍTULOS

- 1 FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ARA II.**
COORDINACIÓN: DRA. IRENE ENNIS
- 2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ARA II.**
COORDINACIÓN: DR. JOSÉ ALFIE
- 3 EFECTOS DE LOS ARA II SOBRE EL SISTEMA CIRCULATORIO CENTRAL Y PERIFÉRICO. IMPLICANCIAS CLÍNICAS.**
COORDINACIÓN: DR. JOAQUÍN SERRA
- 4 EFECTOS METABÓLICOS, RENALES Y HEMATOLÓGICOS. IMPLICANCIAS CLÍNICAS.**
COORDINACIÓN: DR. FELIPE INSERRA
- 5 EFECTOS DE LOS ARA II SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO, ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS Y COGNICIÓN.**
COORDINACIÓN: DR. AUGUSTO VICARIO
- 6 EFICACIA DE LOS ARA II COMO MONOTERAPIA Y EN COMBINACIONES.**
COORDINACIÓN: DR. MARTÍN SALAZAR
- 7 EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ARA II ¿SON TODOS IGUALES?**
COORDINACIÓN: DRA. JESSICA BAROCHINER
- 8 ADHERENCIA EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR. ROL DE LOS ARA II.**
COORDINACIÓN: DR. CARLOS CASTELLARO

ABREVIATURAS

AC:	antagonistas cálcicos
ACV:	accidente cerebrovascular
AIT:	accidente isquémico transitorio
ANG:	angiotensina
ARA II:	antagonista de los receptores de la angiotensina II
BB:	beta-bloqueantes
CV:	cardiovascular
DBT:	diabetes mellitus
DOB:	daño en órgano blanco
DLP:	dislipemia
EA:	eventos adversos
EC:	enfermedad coronaria
ECA:	enzima convertidora de angiotensina
ECV:	enfermedad cardiovascular
ERC:	enfermedad renal crónica
FG:	filtrado glomerular
HTA:	hipertensión arterial
HVI:	hipertrofia ventricular izquierda
IAM:	infarto agudo de miocardio
IC:	insuficiencia cardíaca
IECA:	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IRC:	insuficiencia renal crónica
NO:	óxido nítrico
PA:	presión arterial
R:	receptor/es
RCV:	riesgo cardiovascular
SNC:	sistema nervioso central
SNA:	sistema nervioso autónomo
SRA:	sistema renina-angiotensina-aldosterona

INTRODUCCIÓN

Hace años se demostró que el nivel de actividad del SRA se relacionaba con morbilidad y mortalidad cardiovascular por lo que el uso de fármacos que actúen sobre este sistema resulta lógico en términos fisiopatológicos. Además, son drogas que presentan mejor tolerabilidad, son antioxidantes, revierten efectos indeseables de otras drogas como la amlodipina (edema, rubor), diuréticos (hipokalemia, resistencia a la insulina) y ejercen efectos protectores sobre riñón, corazón, vasos sanguíneos y SNC.

El problema del cumplimiento del tratamiento antihipertensivo se ha convertido en uno de los problemas más difíciles de resolver siendo la aparición de EA uno de los motivos más frecuentes de la poca adherencia de los pacientes. La presencia en el mercado de ARA II ha contribuido a contar con drogas con mínimos EA, lo que sin duda contribuye al mayor cumplimiento de los pacientes. Por otra parte, este grupo de drogas posee particularidades químicas independientes del efecto sobre los R AT 1, que las diferencia en farmacocinética, farmacodinamia y efectos pleiotrópicos.

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) ha decidido elaborar una Toma de Posición sobre ARA II, a los fines de contribuir a aclarar el estado actual del conocimiento acerca de los distintos fármacos del grupo, que ayuden a mejorar su comprensión y su uso cada vez más racional. Para ello hemos convocado a un grupo destacado de profesionales que colaboraron en la autoría de la revisión que se presenta en este documento.

FARMACOLOGIA BÁSICA DE LOS ARA II

Coordinación: Dra. Irene Ennis

Redactores: Dra. Mariela Gironacci; Dra. Cristina Arranz; Dra. Analía Tomat;
Dra. Ana María Balaszczuk; Dra. María Peral de Bruno

CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y SU COMPLEJIDAD

El SRA es uno de los sistemas vasoactivos endócrino (tejido a tejido), paracrino (célula a célula) e intracrino (intracelular) más prominentes en la regulación fisiológica de las funciones renales, CV, cerebrales y de la PA. Su desregulación es importante en enfermedades severas como la DBT, HTA, arritmias, IC y otras alteraciones. El concepto de un único eje en el SRA se ha modificado y hoy sabemos que comprende otros componentes, derivados del metabolismo del eje clásico (FIGURA 1). Así, la ANG II es metabolizada a ANG III por la actividad de la aminopeptidasa A, la cual a su vez es metabolizada por la aminopeptidasa N para formar ANG IV. La ANG III a nivel central, por estimulación de los R AT1, ejerce efectos presores equivalentes a los inducidos por la ANG II, mientras que a nivel renal produce natriuresis y diuresis por estimulación de los R AT2 a través de la generación de óxido nítrico. La ANG IV, estimulando a los R AT4, aumenta el flujo sanguíneo cerebral, estimula la angiogénesis y juega un rol en la memoria y en el aprendizaje.

Otro componente bioactivo del SRA es la ANG-(1-9), que ejerce efectos hipotensores, y disminuye el remodelado cardíaco y vascular, por estimulación de los R AT2. La ANG-(1-9) se forma a partir de la ANG II por la actividad catalítica de la ECA 2, y es degradada por la ECA para generar ANG-(1-7). La ANG-(1-7), por estimulación de los R Mas ejerce efectos hipotensores, vasodilatadores, natriuréticos, diuréticos y disminuye la hipertrofia celular y la fibrosis inducida por la ANG II.

La ANG A es un agente con acción vasopresora generado a partir de la descarboxilación de la ANG II, aunque es menos potente que su precursor la ANG II. Ejerce su efecto por estimulación de los R AT1.

Finalmente, la Alamandina, el último componente del SRA descrito a fines de 2013, ejerce efectos similares a los mencionados para la ANG-(1-7). La alamandina estimula al R MrgD (sigla en inglés para Mas-related G protein) y es generada por descarboxilación de la ANG-(1-7) por un mecanismo enzimático aún desconocido. Es interesante remarcar que la ANG II, el componente vasopresor por excelencia del SRA, es convertida en ANG III o en ANG A, ambos agentes presores a nivel central, pero también es degradada a ANG-(1-7), un componente depresor y protector del SRA por la actividad de la ECA 2. Todo ello conduce al concepto actual del SRA: un sistema formado mayoritariamente por dos ejes, uno presor, representado por la ANG II/ECA/R AT1, y otro depresor o protector, representado por la ANG-(1-7)/ECA 2/R Mas.

Hoy sabemos que existe también un SRA tisular o local. El mismo está regulado independientemente del SRA circulante pero puede interactuar con este último, y presenta funciones tejido-específicas. Así mismo existe un SRA intracelular que genera ANG II con efectos biológicos sin salir de la célula de origen.

Claramente, el SRA es mucho más complejo que lo que se predecía años atrás. El desarrollo de nuevas

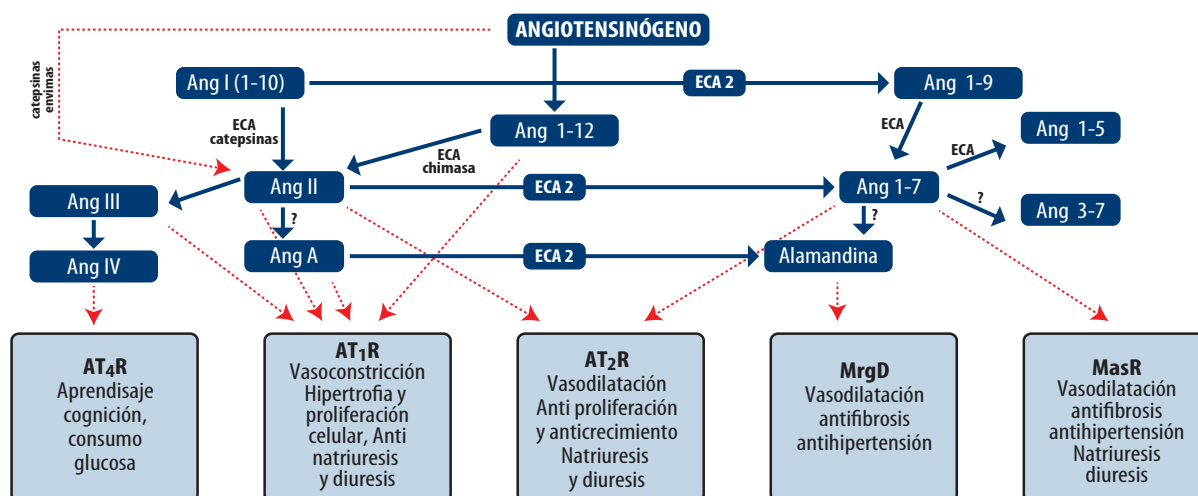


FIGURA 1. ESTRUCTURA ACTUAL DEL SRA

drogas dirigidas al SRA intracelular y tisular o a potenciar los efectos del eje depresor del SRA representa un nuevo desafío e interés en la industria farmacéutica.

RECEPTORES: TIPOS Y FUNCIONES

Los R más conocidos entre los que están directamente implicados en las múltiples funciones del SRA los más conocidos son los receptores AT1 y AT2. Los R AT1 son los más abundantes en el adulto y se distribuyen tanto en los tejidos periféricos como en el SNC. Son considerados los más importantes en las funciones angiogénicas, prohipertroficadas y vasoconstrictoras de la ANG II. El receptor AT2, predomina en los tejidos fetales, y existe en baja proporciones en el riñón, glándulas adrenales, corazón y endotelio de los adultos. La función de los receptores AT2 se relaciona con el control del crecimiento y la diferenciación durante la vida embrionaria. Además, se le atribuyen efectos antiproliferativos, vasodilatadores y protectores luego del nacimiento. En el caso de la Ang 1-7 el receptor identificado es el receptor Mas (N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina /Ac-SDKP), su relevancia fisiológica aún no está clara. Para la alamandina, que difiere en un único aminoácido C-terminal de la ANG 1-7, el receptor identificado es el receptor D acoplado a proteína G relacionado con Mas (MrgD). Existen evidencias que sustentan que la activación de los receptores MrgD contribuye a la regulación de la función CV.

EFFECTOS DE LA ANG-II MEDIADOS POR LA ESTIMULACIÓN DE RECEPTORES AT1 Y AT2

La ANG II ejerce sus efectos mejor conocidos a través de la estimulación de dos tipos de R: tipo 1 ó AT1 y tipo 2 ó AT2.

La ANG II contribuye a la regulación del volumen sanguíneo y la PA ejerciendo diversos efectos sobre la fisiología nerviosa, renal y CV. Su acción a través del R AT1 promueve el estrés oxidativo, la inflamación, la vasoconstricción, el crecimiento, la migración, la activación plaquetaria y la fibrosis, que favorecen el desarrollo de HTA, aterosclerosis, trombosis, ERC y resistencia a la insulina. El R AT2 contrarresta muchas de la acción de la ANG II mediadas por el R AT1 y favorece los efectos del bloqueo del AT1.

En el SNC, la ANG II conduce a la estimulación del sistema nervioso simpático, la liberación de vasopresina, la sed y el apetito a la sal, También participa en la regulación de funciones cerebrales superiores, como cognición, memoria, percepción del dolor, comportamiento sexual y estrés.

A nivel vascular, la activación de los AT1 en las células musculares lisas incrementa los niveles de calcio intracelular, favorece la producción de especies reactivas del oxígeno y disminuye la biodisponibilidad de NO, lo cual induce vasoconstricción, aumento del tono vascular y la PA. El R AT2 ejerce efectos vasodilatadores, activando el sistema kallikreina-kinina y estimulando la generación de NO.

En riñón la interacción ANG II-AT1 reduce la excreción de sodio, modula la relación presión-natriuresis y la sensibilidad del balance tubuloglomerular, así como también estimula la síntesis y secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal.

En el corazón, la interacción ANG II-AT1 induce acciones inotrópicas positivas facilitando la liberación de norepinefrina desde las terminaciones nerviosas simpáticas. También provoca una respuesta oxidativa, inflamatoria e inmunológica que contribuyen a los procesos de hipertrofia y fibrosis en los tejidos CV y renal

El R AT2 ejercería un efecto beneficioso en la ECV debido a su función vasodilatadora, natriurética, anti-fibrótica, anti-proliferativa, apoptótica y antiinflamatoria que, en general, parecen contrarrestar las acciones del AT1.

EFFECTOS DE LA ANG II SOBRE EL CRECIMIENTO CELULAR, APOPTOSIS Y FIBROSIS

Experimentos in vitro e in vivo han demostrado que la ANG II es un factor de crecimiento importante, que tiene la capacidad de inducir proliferación y diferenciación celular, así como apoptosis. La ANG II parece tener diferentes efectos sobre el crecimiento generando hiperplasia (aumento del número de células) y/o hipertrofia (aumento del tamaño de las células).

En los vasos sanguíneos la activación de los R AT1 induce vasoconstricción, disfunción endotelial, inflamación, crecimiento de la pared y remodelado mientras que la activación de los R AT2 podría contrarrestar estos efectos.

La ANG II ocasiona una potente sobrecarga de presión, que a su vez conduce al desarrollo de HVI con la



finalidad de mantener la función ventricular al disminuir el estrés parietal. Además, muchos estudios respaldan la observación de que la ANG II también tiene efectos directos sobre las células del miocardio, incluida la respuesta hipertrófica mediados por los R AT1.

El equilibrio entre las acciones prohipertróficas y proapoptóticas de la ANG II en el sistema CV es importante para entender su contribución al remodelado CV que se da en distintas situaciones fisiopatológicas.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:439-465
- Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:433
- Gironacci MM. Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:209-216
- Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2014;63:1138-1147
- Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017;125 (Pt A):21-38
- Hoffmann BR, Stodola TJ, Wagner JR, Didier DN, Exner EC, Lombard JH et al. Mechanisms of Mas1 Receptor-Mediated Signaling in the Vascular Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:433-445
- Carey RM. Update on angiotensin AT2 receptors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:91-96
- Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015;116:960-975
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Nuñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6(C):10-24
- Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-2237

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ARA II

Coordinación: Dr. José Alfie

Redactores: Dra. Ana Puyó; Dr. Nicolás Renna; Dr. Eduardo Rusak; Dr. Ernesto Ylari

Losartan, el primer antagonista selectivo no peptídico del R AT1 activo por vía oral, y los compuestos subsiguientes, fueron diseñados a partir del análisis de estructura-actividad de la ANG II. Los ARA II están compuestos por un núcleo imidazólico y diferentes sustituyentes que condicionan la afinidad por el R.

FARMACODINAMIA

Las principales acciones fisiopatológicas de la ANG II están mediadas a través de los R AT1. Los ARA II bloquean competitivamente el acceso de la ANG II al R AT1 con alta selectividad (10.000 a 30.000 veces más selectivos para el R AT1 versus AT2), alta afinidad (en rango nanomolar) y lenta disociación (vida media en el R). En respuesta al bloqueo de los R AT1, los niveles circulantes de renina y ANG II pueden aumentar 2 a 3 veces y estimular los R AT2. Los ARA II bloquean la activación del R AT1 por ANG II generada por ECA, por vías alternativas a la ECA, por autoanticuerpos agonísticos, o por estiramiento celular (independiente de ANG II). Candesartan, olmesartan, telmisartan, azilsartan, valsartan y el metabolito activo de losartan EXP 3174, pueden actuar como agonistas inversos (bloqueando la activación del R por estiramiento).

La disminución de la respuesta máxima puede ser parcial (30% para irbesartan, 50% para valsartan, 70% para telmisartan, 70% para EXP 3174) o casi completa (85% para olmesartan y 95% para candesartan). Esta diferencia está vinculada a la variable formación de complejos antagonista-receptor laxos (de rápida disociación) versus estables o firmes (de lenta disociación). Así, la vida media de disociación de los complejos antagonista-receptor tiene el siguiente orden: candesartan > olmesartan > telmisartan > EXP 3174 > valsartan > irbesartan >> losartan.

La disociación lenta del R puede contribuir a prolongar la duración del efecto antihipertensivo más allá de la vida media plasmática del fármaco. Por el contrario, una disociación más rápida del R permitiría que los efectos de la ANG II se reestablezcan más rápidamente tras la suspensión del tratamiento.

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS

Telmisartan, irbesartan y EXP 3179, actúan como agonistas parciales de los PPAR- γ . El losartan puede actuar como un antagonista competitivo del R del tromboxano A2 (TXA2) y disminuir la agregación plaquetaria. El EXP 3179 además inhibe la expresión de la ciclooxigenasa endotelial -2 y la generación de TXA2. Losartan, pero no los demás ARA II ni su metabolito EXP 3174, aumenta la excreción urinaria de ácido úrico a través de un efecto específico sobre el transporte de urato en el túbulo contorneado proximal.

FARMACOCINÉTICA

Excepto para el irbesartan, la biodisponibilidad de los ARA II es baja (<50%). La pobre absorción oral del candesartan, olmesartan y azilsartan, es superada administrándolos como prodrogas (candesartan cilexetil, olmesartan medoxomil y azilsartan medoxomil respectivamente), las cuales se desesterifican en la pared intestinal a su forma activa.

Después de la administración oral, alrededor del 14% de una dosis de losartan se convierte en el hígado (CYP2C9 y el CYT3A4) en el metabolito EXP 3174, que es 10 a 40 veces más potente y tiene duración de acción más prolongada que losartan. Debido a la muy baja biodisponibilidad oral del EXP 3174, el fármaco que se administra es el losartan.

La penetración en el cerebro de los ARA II en general es escasa. La mayor lipofilidad del telmisartan le confiere mayor capacidad que otros ARA II para bloquear los efectos de la ANG II en el SNC.

Telmisartan, irbesartan y olmesartan tienen las vidas medias y la duración de acción más prolongada, mientras valsartan y losartan tienen las más cortas. La vida media del candesartan es de 9 horas y puede llegar a 12 en ancianos. El metabolito EXP 3174 presenta una vida media mayor que el losartan. Sin embargo, en comparación con otros ARA II, la eficacia del losartan para reducir la PA durante las 24 hs es menor, salvo las nuevas formas farmacéuticas de losartan de liberación prolongada que cubren 24 hs de acción.



En contraste con los inhibidores de la ECA, que se eliminan principalmente a través de los riñones, la vía de eliminación de los ARA II es predominantemente hepática, lo cual minimiza el grado de acumulación en pacientes con insuficiencia renal o diálisis. Debido a su alta unión a proteínas (> 90%), los ARA II son poco dializables por lo cual no requieren suplementación post diálisis.

Valsartan, irbesartan y especialmente telmisartan, sufren metabolismo hepático por citocromos, especialmente 2C9, 3A4 y 2C10. Telmisartan se metaboliza en parte por glucuronización. El olmesartan se excreta como fármaco inalterado. En el caso del losartan, la dosis debe reducirse en insuficiencia hepática. La eliminación del candesartan es principalmente renal.. Dosis mayores de 12 mg de candesartan pueden acumularse en la insuficiencia renal severa.

Las interacciones de los ARA II con otras drogas son poco comunes. Esta es una ventaja en los ancianos, quienes a menudo reciben múltiples medicamentos. A pesar de ser metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450 3A4, 2C9 y 2C10, losartan no tiene interacciones clínicamente relevantes con inhibidores y estimuladores del sistema CYP450.

No hay consideraciones específicas para los ARA II en ancianos o pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se requiere disminución de dosis cuando existe reducción del volumen plasmático. Aunque las concentraciones plasmáticas de los ARA II son generalmente más altas en ancianos, esta diferencia puede equilibrarse con una menor actividad de renina plasmática. Comparado con los IECA, la mayor unión a proteínas de los ARA II retarda el inicio del efecto, atenuando el riesgo de hipotensión de primera dosis.

Los ARA II están contraindicados en el embarazo y no deben usarse en madres lactantes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS ARA II DISPONIBLES EN EL PAÍS

Fármaco	Vida Media (h)	Dosis (mg/d)	Intervalo de dosis (horas)	Bio disponibilidad oral (%)	Eliminación Renal (%)	Eliminación biliar/fecal (%)	Interacción alimentaria	Interacción medicamentosa†
Losartan	2 y 6-9*	50-100	12-24	33	10 y 50*	90 y 50*	No	Rifampina, fluconazol
Candesartan	9	8-32	24	42 ‡	60	40	No	No
Irbesartan	11-15	100-150	24	70	20	80	No	No
Telmisartan	24	40-80	24	43	1	99	No	Digoxina-Warfarina
Valsartan	6	80-320	12-24	25	13	83	Si §	No
Olmesartan	13	20-40	24	26 ‡	35-50	50-65	No	No

† Co-administrados con litio, incrementan la toxicidad y la absorción renal del litio.

* Valores para losartan y EXP-3174 respectivamente.

‡ Administrados como prodrogas: candesartan cilexetil, olmesartan medoxomil.

§ Reducen 40-50% la biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Zaidel E. Uso racional de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en la hipertensión arterial. En: Ylarri E. Farmacología Cardiovascular de la molécula al paciente: Hipertensión arterial. Ed Science. Buenos Aires (2016) pp. 73-84
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013;65:809-848
- Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015;38:33-54
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Nuñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6(C):10-24
- Azizi M, Bissery A, Lamarre-Cliche M, Ménard J. Integrating drug pharmacokinetics for phenotyping individual renin response to angiotensin II blockade in humans. *Hypertension* 2004;43:785-790
- McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol* 1999;39:547-559
- Makani H, Bangalore S, Supariwala A, Romero J, Argulian E, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1732-1742
- Rossi GP. Losartan metabolite EXP3179: an AT1-receptor-independent treatment strategy for patients with the metabolic syndrome? *Hypertension* 2009;54:710-712
- Thomas GN, Chan P, Tomlinson B. The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155
- Bendersky M, Juncos L, Waisman G, Piskorz D, López Santi R, Montaña O y col. Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de losartan de liberación sostenida (Cronos). *Rev Fac Cienc Med Cordoba* 2012; 69: 213-218

EFFECTOS DE LOS ARA II SOBRE EL APARATO CIRCULATORIO CENTRAL Y PERIFERICO. IMPLICANCIAS CLINICAS

Coordinación: Dr. Joaquín Serra

Redactores: Dr. Sebastián Balzarini; Dr. Daniel La Greca; Dr. Lucas Aparicio;
Dr. Claudio Joo Turoni; Dr. Carlos Borrego; Dr. Fernando Scheggia

Los ARA II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los R AT1, inhibiendo las acciones de la ANG II mediadas por éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. Su afinidad por los R AT1 es 10.000-30.000 veces mayor que por los AT2, por lo que a concentraciones fisiológicas no bloquean a los AT2.

La evidencia clínica y experimental ha documentado que las acciones beneficiosas de los ARA II en el sistema circulatorio van más allá de la vasodilatación y la disminución de las cifras tensionales. Si bien se describió que su acción principal es el bloqueo de los R AT1, se sabe que muchos de sus efectos vasculo protectores se deben principalmente a los R AT2. El bloqueo con los ARA II aumenta la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas (PGE2, PGI2), que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. De hecho, la respuesta presora de la ANG II aumenta tras el bloqueo de los R AT2 y la respuesta vasodilatadora de los ARA II se asocia a un aumento en los valores renales de NO, bradicinina y guanosín monofosfato cíclico (GMPc); La estimulación de los R AT2 produce:

1. Aumento de la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas, que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas.
2. Inhibe el crecimiento y la proliferación de células musculares cardíacas y lisas vasculares y endoteliales, induce la apoptosis de los fibroblastos y activa diversas colagenasas.
3. En el riñón produce vasodilatación de la arteriola aferente (AT2) y de la eferente (AT1) que explica por qué, a diferencia de los IECA, los ARA-II no modifican la tasa de FG.
4. Regula la activación del SRA a través de la inhibición de la síntesis de renina.

Con respecto a la funcionalidad endotelial, en arterias coronarias, la administración de telmisartan mejora la función endotelial y mitocondrial. En este sentido olmesartan tuvo un efecto benéfico sobre las células endoteliales circulantes en pacientes con HTA y el losartan disminuyó la muerte celular programada (apoptosis) de las células endoteliales en pacientes con apnea de sueño. Estos efectos benéficos de los ARA II sobre el endotelio también fueron observados en arterias de modelos experimentales de HTA, lo cual indicaría que el rol protector de los ARA II sobre la función endotelial sería un efecto de clase.

En lo referente a sus efectos antiinflamatorios, en cultivo de células vasculares y en ateromas humanos, el bloqueo de los R AT1 con irbersartan tuvo un efecto antiinflamatorio con disminución de la liberación de citoquinas proinflamatorias indicando que el bloqueo de los R AT1 también tendría efectos benéficos cuando ya existe daño vascular manifiesto.

La HTA se acompaña de rarefacción capilar, es decir disminución de la densidad capilar en diferentes lechos, con el consiguiente déficit de irrigación. El tratamiento con candesartan por 8 semanas no tuvo efectos sobre la rarefacción capilar en pacientes con HTA esencial. Sin embargo, en modelos animales de ACV, se demostró que el tratamiento con valsartan estimulaba un aumento de la densidad capilar con lo que generaba una neuroprotección. Este mismo efecto protector para la rarefacción capilar fue descrito para losartan.

Se investiga actualmente, si estos efectos son también debidos a la acción del SRA sobre otros R, tales como los R MAS de angiotensina 1-7. Se ha postulado un efecto benéfico del candesartan sobre la ECA II que estaría involucrado en un efecto vasoprotector y antitrombótico en el aparato circulatorio.

Los ARA II han demostrado reducción de PA tanto central como periférica, siendo mayor en esta última, pero de manera no significativa. Cuando son comparados con otros grupos farmacológicos,

los ARA II no son inferiores a los BB vasodilatadores en reducir la PA central y las ondas de reflexión; son en cambio superiores al atenolol en este aspecto, ya sea solos o en combinación. Esta no inferioridad es independiente de la PA en los ARA II, pero dependiente de la PA y la frecuencia cardiaca en los BB.

En la actualidad las implicancias clínicas de los resultados de las investigaciones antes descriptos de los ARA II se encuentran respaldadas por la amplia evidencia de estudios clínicos de jerarquía que justifican sobradamente su uso, y que han llevado a que la mayoría de las guías nacionales e internacionales los tengan como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA esencial, con o sin DOB, como también en patologías asociadas a la HTA (IR, ACV previo, IC, albuminuria, síndrome metabólico, etc.). Se han asociado con una reducción significativa de muerte CV, IAM o ACV, como también a una reducción de la HVI y de hospitalizaciones por IC. Presentan mayor tolerancia que los IECA, debido a menor incidencia de tos y angioedema.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Li JM, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Sakata A, et al. Temporary pretreatment with the angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevents ischemic brain damage through an increase in capillary density. *Stroke* 2008;39:2029-2036
- Pernomian L, do Prado AF, Gomes MS, Pernomian L, da Silva CH, Gerlach RF et al. MAS receptors mediate vasoprotective and atheroprotective effects of candesartan upon the recovery of vascular angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS axis functionality. *Eur J Pharmacol* 2015;764:173-188
- 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
- Kim EJ, Song WH, Lee JU, Shin MS, Lee S, Kim BO et al. Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded end point, multicenter study. *Hypertens Res* 2014;37:50-56
- Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens* 2013;26:1045-1052
- 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
- Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A, Dimitrov BD, de Zeeuw D, Hille DA et al; RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3117-3125
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017 Nov 13
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559

EFFECTOS METABÓLICOS, RENALES Y HEMATOLÓGICOS. IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Coordinación: Dr. Felipe Inserra

Redactores: Dr. Walter Espeche; Dr. Gustavo Lavenia; Dr. Roberto Miatello;
Dr. Gustavo Staffieri; Dr. Alfredo Wassermann

EFFECTOS METABÓLICOS

Entre las drogas más utilizadas para el tratamiento de la HTA, se encuentran los ARA II. Estas drogas, además de su efecto antihipertensivo, han mostrado tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los pacientes.

La ANG II y péptidos vinculados, incidiendo en el funcionamiento celular y sub-celular e interactuando con otros sistemas de regulación, modifican diferentes vías metabólicas. Estos efectos le confieren a la ANG II un rol importante en la compleja interacción que existe entre: obesidad, resistencia insulínica, disglucemia, dislipemias, aumento del ácido úrico, alteraciones electrolíticas, aumento de la PA, alto estrés oxidativo tisular y celular concordante con un proceso de micro inflamación crónica que finalmente favorece la lesión de los tejidos blanco. Varios son los órganos que participan en el desarrollo de las alteraciones metabólicas dependientes de ANG II: los músculos, el tejido adiposo, el hígado, el páncreas y el intestino, como también el SNC y el SNA, el corazón, los vasos y el riñón, siendo estos mismos órganos quienes sufren sus consecuencias. Se ha comprobado asimismo, que existe una sobreexpresión de los R AT1 de la ANG II, en los tejidos durante alteraciones metabólicas, como dislipidemias, disglucemias y obesidad.

Esta somera revisión de algunos aspectos de esta intrincada relación mediada por ANG II facilita entender por qué el tratamiento con ARA II puede corregir parte de las alteraciones metabólicas asociadas a la HTA.

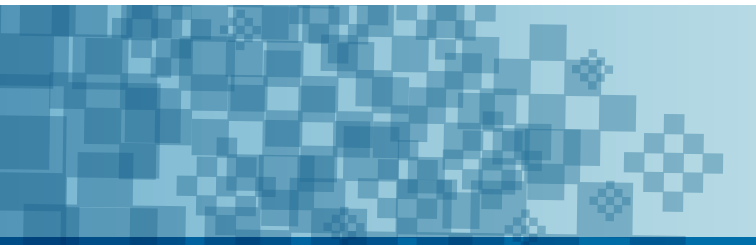
La mayoría de los ARA II mejoran el control glucémico en pacientes diabéticos, como también se ha reportado una menor incidencia de nuevos casos de DBT en hipertensos que reciben estas drogas. Un metaanálisis reciente confirma esta información mostrando una reducción del riesgo relativo del 43 % (p 0,0001) cuando compara ARA II con otros grupos de drogas antihipertensivas.

En pacientes hipertensos con IC, los ARA II disminuyen la resistencia a la insulina comparado con quienes no recibían estas drogas. Los mecanismos involucrados en esta mejoría en la sensibilidad a la insulina y disminución de la incidencia de DBT continúan siendo materia de debate. Uno de los mecanismos postulados es el aumento del flujo sanguíneo muscular con mayor aporte de glucosa. Adicionalmente estas drogas tienen mecanismos independientes de la inhibición del SRA que pueden contribuir al efecto metabólico beneficioso. El beneficio metabólico obtenido por los ARA II parece no ser el mismo en los diferentes fármacos del grupo. Telmisartan ha mostrado de manera consistente, y a dosis habituales, reducir los niveles de glucemia, insulinemia e hipertrigliceridemia en pacientes hipertensos. Sin embargo en pacientes con síndrome metabólico pero no hipertensos ni diabéticos no se observó diferencias con respecto del grupo placebo, sobre la resistencia a la insulina, como tampoco en el metabolismo de glucosa o el perfil de lipoproteínas.

La hiperinsulinemia, presente en muchos de los pacientes hipertensos, estimula la reabsorción de uratos en el túbulo contorneado proximal, aumentando el ácido úrico plasmático en un 25% en pacientes hipertensos y un 50 % en aquellos tratados con diuréticos. El losartan aumenta la eliminación urinaria de ácido úrico, por inhibir el transportador de urato 1, reduciendo moderadamente los niveles séricos de ácido úrico, Esta interesante propiedad que no es compartida por otros ARA II, no se ha comprobado aun que se traduzca en una reducción de eventos clínicos.

EFFECTOS DE LOS ARA II SOBRE LOS RECEPTORES ACTIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS (PPARs)

Por lo menos parte del efecto metabólico parece depender de la modulación de los PPAR γ . Telmisartan y en menor medida, irbesartan poseen un selectivo efecto agonista parcial de PPAR γ . Los ARA II que activan PPAR γ , favorecen la reducción de los triglicéridos y del colesterol LDL, sin embargo, la mayoría de los ARA II han comprobado reducir el proceso de aterosclerosis sin tener efectos clínicamente importantes sobre los niveles de colesterol total ni colesterol HDL. Existirían



otros mecanismos no PPAR γ protegiendo de la aterosclerosis. La actividad como bloqueadores de los R AT1 de telmisartan e Irbesartan es unas 1000 veces más potente que su actividad como agonistas parciales PPAR γ , es por ello que el beneficio principal parece depender del mismo bloqueo del R AT1. Esto explicaría porque valsartan o losartan que carecen del efecto PPAR γ , pueden aumentar la sensibilidad a la insulina, y reducir la aterosclerosis. Desde el punto de vista clínico la capacidad de estimular PPAR γ parece jugar un rol pequeño.

El bloqueo del R AT1 genera disminución del estrés oxidativo y de la oxidación del LDL colesterol, hecho determinante para iniciar y favorecer la progresión de la aterosclerosis, por ello el uso de ARA II han demostrado compartir el efecto anti aterosclerótico. La mayor expresión de R AT1 que ocurre con los cambios metabólicos daría el terreno propicio para que su bloqueo sea protector vascular y tisular.

La estimulación de PPAR δ aumenta la captación de glucosa en músculo esquelético, por translocación de GLUT 4 mejorando la sensibilidad muscular de insulina. Si bien la estimulación de PPAR δ puede representar una posible ventaja terapéutica en el tratamiento de hipertensos con resistencia a la insulina, la importancia clínica de este efecto requiere confirmación con estudios específicos.

EFFECTOS RENALES. ACCIONES SOBRE PROTEINURIA, FIBROSIS INTERSTICIAL Y GLOMERULOESCLEROSIS.

La ANG II, mediante la estimulación del R AT1 interviene en una serie de procesos que resultan deletéreos para el riñón: produce aumento de la PA y al contraer la arteriola eferente glomerular produce un aumento de la presión intraglomerular y aumenta la proteinuria. Además, favorece: el estrés oxidativo por aumento de la señalización intracelular, procesos inflamatorios, estimulación del crecimiento, mitogénesis, apoptosis, migración y diferenciación celular. Estos procesos ocurren en los diferentes órganos incluidos el riñón.

En los pacientes con ERC que tienen compensatoriamente dilatada la arteriola aferente la reducción de la PA junto a la vasodilatación renal, preferentemente de la arteriola eferente y de los capilares peritubulares, incrementa el flujo plasmático renal y disminuye la presión intraglomerular lo que conducen por un lado a mejorar la isquemia postglomerular y por el otro a reducir la albuminuria, Estos efectos combinados logran interferir con las vías que producen injuria renal. La disminución de la albuminuria se asocia con menor incidencia de eventos CV y disminución de la tasa de progresión de la ERC.

Los efectos nefroprotectores de los ARA II exceden a los atribuibles al descenso de la PA. Actuando sobre las células mesangiales disminuyen la constricción de las mismas y aumentan el coeficiente de filtración y la superficie filtrante. También han mostrado inhibir la proliferación celular en diversos modelos experimentales y clínicos de injuria renal como la nefropatía IgA y la DBT. Disminuyen la injuria podocitaria característica de la nefropatía diabética atenuan la proliferación y secreción de colágeno en las células epiteliales parietales disminuyendo la glomeruloesclerosis y la fibrosis túbulo-intersticial.

Los ARA II incrementan la natriuresis mediante varios mecanismos: en el túbulo contorneado proximal al bloquear R AT1, principal responsable de la regulación de la reabsorción del Na. Adicionalmente el tratamiento con ARA II favorece la sobre expresión de los R AT2 que por su efecto contrario a los R AT1 contribuyen al efecto natriurético. También inducen natriuresis la inhibición del R AT1 en el túbulo contorneado distal. Los ARA II disminuyen las subunidades alfa de los canales de epiteliales de Na.

Los ARA II reducen la albuminuria de manera dosis dependiente, en un nivel superior al esperado por el descenso de la PA en los pacientes con nefropatía diabética y no diabética, constituyendo actualmente un estándar de tratamiento en pacientes albuminúricos normo o hipertensos, previniendo la progresión de la enfermedad. Este último efecto no ha sido comprobado para pérdida



proteica en el rango de microalbuminuria.

El uso de IECA y ARA II son recomendados por las guías como de primera elección para el tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos sin priorizar ninguna de ellas, basándose en que los estudios y metaanálisis realizados no han podido demostrar superioridad de alguna de ellas ni en el control de la PA ni en los desenlaces CV y renales de estos pacientes.

EFFECTOS HEMATOLÓGICOS. EFFECTOS ANTIAGREGANTES Y FIBRINOLÍTICOS.

Hay efectos de los ARA II que son independientes del bloqueo de R AT1 como los efectos antiagregantes y fibrinolíticos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, además de los efectos en los receptores PPAR y antiarrítmicos.

Los receptores tromboxano prostanoideos median las potentes acciones agregantes plaquetarias, vasoconstrictoras y broncoconstrictoras del tromboxano A2. La agregación plaquetaria esta mediada por la acción del ADP, serotonina, tromboxano A2 y prostaglandina H2. En estudios in vitro se han demostrado que el uso de losartan disminuye la activación del tromboxano A2 y prostaglandina H2 e impide la activación de la selectina P plaquetaria. Los ARA II actúan como antiagregantes plaquetarios. In vitro altas concentraciones de losartan, telmisartan, valsartan e irbesartan inhiben la agregación plaquetaria. Candesartan carece de este efecto. Además, losartan e irbesartan han mostrado disminuir la vasoconstricción coronaria y pulmonar. En plaquetas humanas los ARA II reducen la liberación de tromboxano A2 y del calcio inducido por la trombina.

Diversos estudios demuestran actividad antifibrinolítica de los ARA II que se produce mediante la reducción del inhibidor del activador del Plasminógeno (PAI 1) e incremento del activador tisular del plasminógeno (TPA), mejorando de esta manera el balance fibrinolítico alterado observado en pacientes con HTA. Estos efectos tampoco parecen ser iguales para todos los ARA II. Un trabajo comparativo muestra que, a igual descenso de la PA, el descenso de los niveles del PAI 1 fue superior para candesartan, intermedio para irbesartan y menor para losartan.

Cabe resaltar que no todos los estudios muestran resultados similares. La relevancia clínica de estos resultados falta ser evaluada adecuadamente.

ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS E INMUNOMODULADORAS

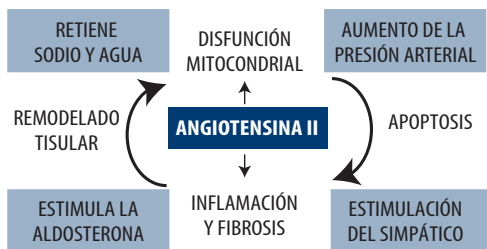
Con respecto a la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, la ANG II exhibe propiedades proinflamatorias y estimula la producción de diversos marcadores de activación inmunológica, tanto en pacientes hipertensos como en otras situaciones clínicas. La inmunidad innata y específicamente los denominados R "toll-like 4" (TLR4) son activados por ANG II y a través de estimular el estrés oxidativo jugando un rol en la HTA y el daño vascular y orgánico.

El efecto de los ARA II sobre el estrés oxidativo ha sido evaluado en estudios experimentales y humanos. El candesartan disminuye la oxidación de moléculas lipídicas, mejoraría la respuesta vasodilatadora con aumento de flujo sanguíneo (test de función endotelial) y reduce los valores plasmáticos de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e inhibidor del PAI-1. Estos cambios se producen de manera independiente a la reducción de la PA. Otros ARA II han mostrado similares resultados sobre los parámetros de estrés oxidativo e inflamación, logrando al mismo tiempo mejorar la función endotelial y la fibrinólisis. Varias publicaciones sostienen el concepto de que la estimulación del R AT2 puede ser una importante herramienta terapéutica en el manejo de las condiciones patológicas asociadas con el incremento de la producción de factores inflamatorios. Se ha comprobado también que la estimulación directa de R AT2 redujo los marcadores y la inflamación renal.

EFFECTO DE LOS ARA II EN EL ENVEJECIMIENTO

La FIGURA 1 muestra los efectos clásicos de la ANG II y también las vías y procesos celulares y subcelulares que cuando persisten crónicamente favorecen no solo lesión en los diferentes tejidos

EFFECTOS DE LA ANGIOTENSINA II



VIAS Y MECANISMOS DE LESION DE LA ANGIOTENSINA II

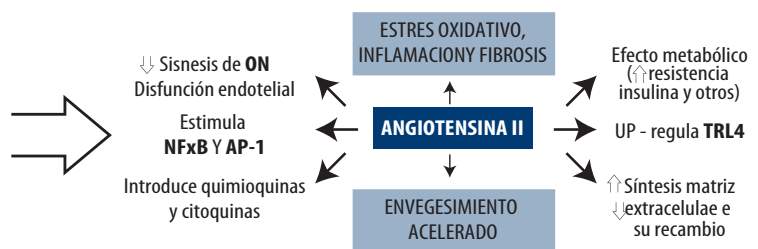


FIGURA 1: a) muestra los efectos clásicos de la angiotensina II junto a las consecuencias en tejidos y órganos; b) se observan las distintas vías y mecanismos por los cuales la angiotensina II favorecen: el estrés oxidativo, la micro inflamación crónica de baja intensidad y en definitiva el envejecimiento.

y órganos sino también el envejecimiento de los seres vivos.

La manifestación CV clínica fuertemente vinculada al envejecimiento es el envejecimiento arterial, particularmente el denominado envejecimiento vascular acelerado (EVA), sobre el que la ANG II parece tener un rol importante. En este contexto la intervención farmacológica con ARA II ha mostrado reducir marcadores de EVA como son la rigidez vascular y la PA central, más allá de la reducción de la PA periférica. Además de los efectos antiateroscleróticos ya descritos con el uso de ARA II el beneficio de su uso se ha vinculado al efecto combinado del bloqueo del R AT1 y la activación del denominado receptor MAS que es donde actúa la ANG 1-7 cuyos efectos vasodilatadores, antiproliferativos y antiinflamatorios son bien conocidos. Existen evidencias que asignan a la estimulación del R MAS parte del efecto pleiotrópico atribuido a los ARA II.

Ha sido comprobado en varias especies animales que el uso de ARA II reduce el proceso de envejecimiento natural y el que acompaña a ciertas enfermedades. Esencialmente frena o revierte los procesos que se ven en la FIGURA 1, junto a otros efectos como una menor actividad de la enzima telomerasa con preservación de la longitud de los telómeros. El efecto final logrado por el uso de los ARA II sobre el retardo del envejecimiento es similar al que ha demostrado produce la ingesta de dieta hipocalóricas en los mismos animales. La posibilidad que se pueda lograr un beneficio similar en los hombres permanece en el territorio especulativo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hsueh W1, Davidai G, Henry R, Mudaliar S. Telmisartan effects on insulin resistance in obese or overweight adults without diabetes or hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:746-752
- Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:339-346
- Kobori H, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des* 2013;19:3033-3042
- Navar LG, Prieto MC, Satou R, Kobori H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11:180-186
- Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertension (Greenwich)* 2006; 8: 261-268
- Carey RM. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens* 2017;30:339-347
- Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, Han SH, Kang WC, Seo YH et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2004;177:155-160
- Ferder L, Insera F, Martínez-Maldonado M. Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:191-198
- Miana M, De las Heras N, Fernández B; Valero M, Martínez E y col. Papel de la angiotensina II en el proceso aterosclerótico. *Clin Invest Arterioscl.* 2012; 24 (2): 92-101
- Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Lores Arnaiz M et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept* 2005;128:247-252

EFFECTOS DE LOS ARA II SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO, ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS Y COGNICIÓN

Coordinación: Dr. Augusto Vicario

Redactores: Dr. Gustavo Cerezo; Dr. Alejandro De Cerchio; Dr. Pedro Forcada;
Dra. Roxana Mondino; Dr. Roberto Parodi; Dr. Facundo Risso Patrón

INTRODUCCIÓN

La neurona, la glia (astrocitos) y las células vasculares (células musculares lisas, endoteliales y pericitos), mantienen un funcionamiento acoplado y conforman la “unidad neurovascular”¹. La actividad neuronal (hiperemia funcional) como la “auto-regulación” del flujo sanguíneo cerebral depende de su integridad. La unidad neuro-vascular modifica el diámetro vascular en respuesta a estímulos mecánicos (presión intravascular) o señales químicas (sustancias vasoactivas). La evidencia experimental y clínica existente demuestra que las alteraciones de la unidad neuro-vascular están involucradas en la patogénesis de las enfermedades vasculares, degenerativas y cognitivas del cerebro.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA CEREBRAL

Los componentes del SRA son sintetizados in situ. La glia proporciona el sustrato (angiotensinógeno) y las enzimas se distribuyen en distintas regiones del SNC. La ANG II es almacenada en vesículas y liberada en la hendidura sináptica actuando sobre receptores neuronales y gliales que modulan el flujo sanguíneo cerebral, el sistema nervioso simpático y la cognición.

El efecto de la ANG II dependerá del R sobre el cual actúe: efecto presor (R AT1) depresor (neuroprotector) sobre el R AT2 y el R MAS a través la Ang-(1-7). Las enzimas de conversión de ANG II y neprilisina intervienen en la degradación del amiloide- β .

BARRERA HEMATO-ENCEFÁLICA

Es una barrera física, dinámica y selectiva para sustancias insolubles en lípidos o de alto peso molecular. Los hipertensos tratados con ARA II de acción central preservan la cognición, tienen menor volumen de lesiones de sustancia blanca pero no evitaron la conversión a demencia. Telmisartan, candesartan, valsartan son los más lipofílicos.

ENFERMEDAD VASCULAR DEL CEREBRO

La HTA es la principal causa de la injuria vascular cerebral. La injuria vascular del cerebro aguda (ACV) o crónica (lesiones de sustancia blanca) causan disfunción de la unidad neuro-vascular y el deterioro cognitivo vascular y los déficit neurológicos son su expresión clínica. El tratamiento correcto de la HTA es útil en prevención de la injuria vascular cerebral.

ENFERMEDAD VASCULAR DE LA RETINA

Las propiedades vasculares de la retina son similares a las del cerebro y su flujo está regulado por la unidad neuro-vascular-retinal y la barrera hemato-retinal. Se ha observado que los ARA II reducen la incidencia de la retinopatía diabética e inducen su regresión, independiente del efecto anti-hipertensivo.

NEUROGLÍA (OLIGODENDROCITOS)

La neuroglía es responsable del sostén, nutrición y desarrollo de la unidad neuro-vascular. Experimentalmente, telmisartan previene la pérdida de oligodendrocitos, la desmielinización y mejora el

compromiso cognitivo a través de la activación del PPAR γ en forma independiente al descenso de la PA (efecto pleiotrópico).

ENFERMEDADES COGNITIVAS (DETERIORO COGNITIVO, DEMENCIA VASCULAR y ALZHEIMER)

Con el compromiso funcional de la unidad neuro-vascular, el amiloide- β se deposita en el cerebro y arteriolas corticales (Alzheimer, angiopatía amiloide). El SRA interviene en el metabolismo del amiloide- β y en la fisiopatología de enfermedad de Alzheimer. Los ARA II podrían ejercer efectos neuroprotectores.

Los hipertensos tratados con ARA II que cruzan la barrera hematoencefálica tienen menor volumen de lesiones de la sustancia blanca y preservan más la función cognitiva. Existe una relación inversa entre los depósitos de amiloide- β en hipertensos con Alzheimer y el uso de ARA II. Los ARA II redujeron la incidencia (55%) y progresión (70%) de la enfermedad de Alzheimer comparado con IECA u otras medicaciones CV.

CONCLUSIONES

El SRA regula el funcionamiento de la unidad neuro-vascular y la barrera hemato-encefálica. El bloqueo de los R AT1 podría ejercer una respuesta neuroprotectora. Los ARA II, además de su reconocido efecto en el tratamiento de HTA podrían ser útiles en la prevención de ACV y las enfermedades neurocognitivas (demencia).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008;7:476-484
- Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M. Roles of Brain Angiotensin II in Cognitive Function and Dementia. *Int J Hypertens* 2012;2012:169649
- Gironacci MM. Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:209-216
- Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I. Modulation of Renin-Angiotensin System May Slow Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1749-1756
- Pai PY, Muo CH, Sung FC, Ho HC, Lee YT. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes - A real-world population study in Taiwan. *Int J Cardiol* 2016;215:114-119
- Fouda AY, Artham S, El-Remessy AB, Fagan SC. Renin-angiotensin system as a potential therapeutic target in stroke and retinopathy: experimental and clinical evidence. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:221-238
- de Kloet AD, Liu M, Rodríguez V, Krause EG, Sumners C. Role of neurons and glia in the CNS actions of the renin-angiotensin system in cardiovascular control. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;309:R444-R458
- Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2015;28:289-299
- Chiu WC, Ho WC, Lin MH, Lee HH, Yeh YC, Wang JD et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014;32:938-947

EFICACIA DE LOS ARA II COMO MONOTERAPIA Y EN COMBINACIONES

Coordinación: Dr. Martín Salazar

Redactores: Dr. Walter Espeche; Dr. Carlos March; Dra. Florencia Waisman;
Dr. Sergio Vissani; Dr. José Pizzorno

EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA A LARGO PLAZO

El SRA puede ser bloqueado por mecanismos diferentes:

- Disminuyendo los niveles plasmáticos de ANG II con un IECA
- Antagonizando la unión de la ANG II al R AT1 con un ARA-II
- Usando antagonistas de la aldosterona
- Usando inhibidores directos de la renina.

Las distintas formas de bloqueo presentan diferencias en algunas de sus consecuencias fisiopatológicas y el nivel de evidencia disponible difiere para cada grupo farmacológico.

Los ARA II disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la PA. No producen taquicardia refleja, tolerancia en tratamientos crónicos, ni elevación de PA tras suspender bruscamente el tratamiento. Tampoco modifican el perfil lipídico, ni los valores plasmáticos de glucosa. Aumentan los valores plasmáticos y tisulares de renina, ANG-I y ANG-II, y disminuyen los de vasopresina, pero apenas modifican los valores plasmáticos de aldosterona. También normalizan el tono noradrenérgico, efecto que puede acompañarse de una disminución en los valores de catecolaminas circulantes.

Los ARA II son eficaces en el tratamiento de la HTA leve-moderada, también cuando se presenta en pacientes con asma o broncopatía obstructiva crónica, DBT tipo 2, depresión, hiperuricemia (losartan), vasculopatías periféricas, cardiopatía isquémica o IC. Diversos estudios y metaanálisis han evidenciado que la eficacia antihipertensiva es similar a la de los otros fármacos de primera línea. No existen diferencias entre los fármacos del grupo en términos de eficacia. Los ARA II y los IECA han demostrado no sólo reducir la PA sino también disminuir el riesgo de eventos CV.

La dieta hiposódica incrementa el efecto antihipertensivo y nefroprotector de los ARA II, potencia el efecto antiproteinúrico y enlentece aún más la velocidad de deterioro del FG. Por el contrario, un consumo alto de Na (mayor a 4-5 grs/día) neutraliza, al menos parcialmente, los beneficios renales del bloqueo del SRA, incluso cuando el control de la PA sea apropiado.

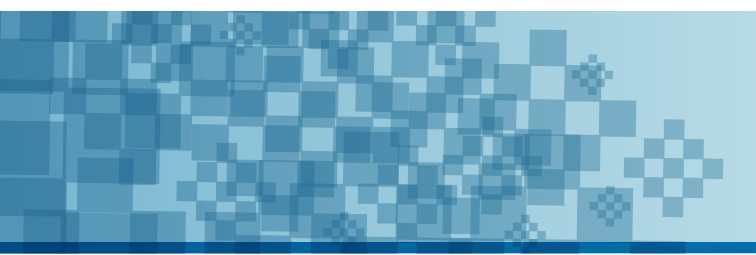
USO EN POBLACIONES ESPECIALES

La mayor parte de los efectos beneficiosos están en relación con el descenso de la PA, sin embargo, existen circunstancias en las cuales el bloqueo del SRA puede tener ventajas adicionales:

Condiciones asociadas a HTA en donde está indicado indudablemente el bloqueo del SRA

- IC con fracción de eyección reducida: el bloqueo del SRA es un componente crítico en el tratamiento de estos pacientes. Tanto los IECA como los ARA II demostraron beneficios semejantes en términos de reducción de muerte CV, ACV, IAM, hospitalización por IC, hospitalizaciones totales, progresión de la IC y activación neurohumoral.
- ERC con microalbuminuria o proteinuria: la presencia de ERC con microalbuminuria o proteinuria manifiesta, independientemente del filtrado glomerular y de la etiología de la ERC es indicación de bloqueo del SRA con un IECA o un ARA II. Dicho bloqueo disminuye la microalbuminuria y la proteinuria, inhibe la esclerosis glomerular y fibrosis intersticial, y reduce la progresión de la nefropatía a largo plazo. El principal mecanismo es la reducción de la presión intraglomerular secundaria a la vasodilatación de la arteriola eferente. El efecto antiproteinúrico de los ARA II es similar al de los IECA tanto en ERC diabética como en no diabética. Como contrapartida, los ARA II han demostrado la misma eficacia que los IECA en reducir la progresión en nefropatía diabética, pero son limitados los datos respecto a la eficacia nefroprotectora en nefropatía no diabética.
- Antecedentes de IAM: el bloqueo del SRA con un IECA o ARA II dentro de los primeros 15 días del IAM, reduce la mortalidad total, mortalidad CV, y la morbilidad a corto y a largo plazo. Los benefi-





cios son particularmente más marcados en pacientes con IAM de alto riesgo, definido por la presencia de disfunción sistólica del VI, IC clínica, IAM extenso de cara anterior, y/o DBT. Dos ensayos compararon la eficacia en términos de reducción de eventos por parte de los ARA II respecto a los IECA en pacientes con IAM previo, sin encontrar diferencias significativas.

Condiciones asociadas a HTA en donde el bloqueo del SRA puede ser beneficioso

- Enfermedad coronaria sin IAM previo: en publicaciones que han analizado la información de los ensayos clínicos controlados en forma agrupada o con metaanálisis, los IECA han reducido la morbimortalidad CV en pacientes con enfermedad coronaria estable y alto riesgo CV. Si bien no hay datos que confirmen el beneficio de los ARA II en estos pacientes, parece razonable su utilización en caso de intolerancia al IECA, tos y/o angioedema.
- DBT y síndrome metabólico: si bien todos los antihipertensivos de primera línea han demostrado reducir la morbimortalidad en el hipertenso con DBT y/o con síndrome metabólico, el bloqueo del SRA presenta una serie de beneficios adicionales en dichos pacientes:
 - o Reducen la microalbuminuria y progresión de ERC en DBT
 - o Mejoran la sensibilidad a la insulina de manera que reducen la aparición de DBT en pacientes HTA prediabéticos, y no interfieren negativamente sobre el control de la glucemia
 - o No afectan negativamente el perfil lipídico
 - o Neutralizan los efectos metabólicos negativos de las tiazidas y de los BB.
- Jóvenes: los hipertensos menores de 55-60 años, suelen presentar un mayor descenso de la PA con un bloqueante del SRA comparado con antagonistas cálcicos o con un diurético. Esta mayor respuesta antihipertensiva parece estar vinculada (al menos parcialmente) con una mayor actividad de renina plasmática. Recientemente se ha demostrado que los hipertensos resistentes jóvenes (< 40 años) se diferencian de los de mayor edad en que tienen niveles más elevados de renina y aldosterona, a pesar de una ingesta más alta de sodio. Las Guías Británicas sugieren iniciar el tratamiento antihipertensivo en menores de 55 años con un bloqueante del SRA, aunque este enfoque no ha sido aceptado por otras guías.
- ACV isquémico o AIT previo: en pacientes que han sufrido un ACV isquémico o AIT el bloqueo del SRA, asociado o no a un diurético, ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia de ACV. De hecho, la recurrencia está vinculada más con la eficacia en la reducción de la PA que con la selección de un agente en particular.
- Fibrilación auricular: Algunos trabajos mostraron una superioridad del bloqueo del SRA respecto a la reducción del riesgo de FA en pacientes con HTA y FA recurrente aunque la evidencia para respaldar su uso es débil y contradictoria.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS FRENTE A LOS IECA

En todas las situaciones arriba mencionadas, el beneficio de los ARA II es similar al de los IECA. Por lo expuesto, al momento de seleccionar un IECA o un ARA II para iniciar la terapéutica, se deberán considerar costos, potenciales EA, duración de la acción y experiencia.

ASOCIACIONES RECOMENDADAS Y DESACONSEJADAS

Una significativa proporción de hipertensos necesitará de combinaciones de fármacos para lograr las metas terapéuticas.

La administración concomitante de una tiazida con un ARA II incrementa la eficacia antihipertensiva y neutraliza los efectos indeseados electrolíticos (hipokalemia) y metabólicos de los diuréticos (insulinorresistencia, disglucemia).

En pacientes hipertensos no controlados con un antagonista del calcio, la adición de valsartan consiguió tasas de control tensional superiores al 50%. En pacientes con HTA leve-moderada no controlados con valsartan o amlodipina en monoterapia, la combinación de ambos fármacos consiguió reducir de forma significativa los niveles de PA con una mejora en el perfil de efectos colaterales.

El efecto antiproteinúrico de los ARA II se potencia cuando se combinan con bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, y/o con antagonistas de la aldosterona, aunque en este último caso con un incremento del riesgo de hiperkalemia.

La combinación IECA-ARA II en diversos estudios no otorga beneficios clínicos significativos y aumenta la tasa de EA. El estudio ONTARGET demostró que reduce la proteinuria y albuminuria en mayor medida que el uso de dichos agentes en monoterapia, pero aumentó la tasa de eventos renales adversos (duplicación de creatinina y diálisis), no mostró beneficios en términos de otros eventos CV, e incrementó significativamente los EA (incluido un posible incremento en la mortalidad). Otros ensayos clínicos (Val-HeFT, CHARM-Add, VALIANT) en pacientes con IC, evidenciaron un aumento significativo de los EA sin beneficios clínicos significativos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 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
- Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;(4):CD003040
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1459
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-2104
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220-224
- Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009;54:32-39
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213

EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ARA II ¿SON TODOS IGUALES?

Coordinación: Dra. Jessica Barochiner

Redactores: Dr. Marcos Baroni; Dr. Alejandro De Cerchio; Dr. Alejandro Delucchi;
Dr. Luis Guzmán; Dr. Gabriel Waisman

Distintos factores contribuyen a la falta de adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo y a la consecuente falta de control de la HTA. Uno de ellos es la interrupción del tratamiento debido a los EA vinculados a los fármacos prescritos. Los ARA II se encuentran entre los antihipertensivos mejor tolerados y con perfil de seguridad más aceptable, comparable a placebo, tanto administrados como monoterapia o en combinación. En comparación con los IECA, la incidencia de tos es muy inferior con los ARA II, similar a placebo, siendo muy inferior también la incidencia de angioedema (menor al 10% de aquellos que desarrollaron angioedema mientras recibían IECA). La combinación ARA II + IECA debe evitarse, ya que no se ha demostrado beneficio respecto a la reducción de mortalidad y sí un incremento de hiperkalemia, hipotensión y deterioro de la función renal. Deberíamos recomendar evitar el doble bloqueo del SRA en el tratamiento de la HTA, particularmente en pacientes ancianos, con alteraciones vasculares y renales significativas, pero no se deberían excluir otras situaciones especiales como nefropatías proteinúricas. La utilización en ERC severa (estadios III o IV) es también riesgosa. Se pueden utilizar cuando el paciente ya está en diálisis permanente y con controles electrolíticos adecuados.

La combinación ARA II con AC dihidropiridínicos se asocia con una menor frecuencia de edemas periféricos que los AC como monoterapia; mientras que cuando se combina ARA II con diuréticos suele ser algo más frecuente la ocurrencia de mareos que con la monoterapia.

Hace algo más de una década, se comenzó a cuestionar la seguridad de los ARA II luego de que el estudio VALUE mostrara menor protección (19%) de IAM en la rama valsartan en comparación con amlodipina. Sin embargo, varios estudios realizados desde entonces no han podido reproducir este hallazgo, incluyendo un metaanálisis de 37 ensayos clínicos con 147.020 pacientes.

En el 2010 Sipahi y col. publicaron un metaanálisis incluyendo 34.000 pacientes que sugería que los ARA II se asociaban a cierto tipo de tumores sólidos. Dos metaanálisis publicados a posteriori, uno con más de 320.000 pacientes y el otro con más de 130.000 refutaron estos hallazgos.

En lo que respecta a poblaciones especiales, los ancianos son más vulnerables que la población general a presentar hipotensión, hiperkalemia y deterioro de la función renal asociada a ARA II, por lo que deben usarse con precaución en esta población. En los niños los ARA II suelen ser muy bien tolerados, siendo la cefalea y los mareos los EA más frecuentemente reportados. Los ARA II probados para uso pediátrico son losartan, valsartan, candesartan y olmesartan.

Por su parte, los ARA II están contraindicados en el embarazo, dado el potencial de producir malformaciones, oligoanuria, hipotensión y muerte fetal. En las mujeres en edad fértil que reciben ARA II, debe aconsejarse el uso de anticoncepción y la discontinuación inmediata de la medicación si llegara a producirse un embarazo. Si el embarazo es planeado, deberían reemplazarse los ARA II por agentes alternativos durante la búsqueda del mismo.

En el caso de los pacientes con estenosis renal, la hiperactivación del SRA parecería hacer de los inhibidores de dicho sistema, incluidos los ARA II, el tratamiento ideal. Sin embargo, se han reportado varios casos de hiperkalemia y deterioro de la función renal al utilizar diferentes ARA II, especialmente si la estenosis es bilateral o se trata de un paciente monorreno funcional o que presenta IRC avanzada, dada la nefropatía isquémica secundaria a la reducción de la presión de perfusión. Actualmente, el uso de ARA II en la estenosis renal sigue siendo controvertido. En líneas generales, se considera que pueden utilizarse con la debida precaución, monitorizando estrictamente la función renal y la kalemia (1 semana luego del inicio del ARA II y luego de cada incremento de dosis), y evitando la deshidratación y el uso de antiinflamatorios no esteroideos que pueden alterar la hemodinamia renal.

Finalmente, si bien el potencial de interacciones medicamentosas es bajo para los ARA II como clase farmacológica, algunos de ellos presentan ciertas particularidades farmacocinéticas que los hacen más susceptibles a presentarlas. Cabe recordar que las interacciones que con mayor frecuencia dan lugar a problemas son las relacionadas con el metabolismo a través del citocromo P450 (CYP450). Por ejemplo, el losartan presenta afinidad por las isoenzimas de los CYP450:



CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4. Dado que CYP2C9 media la conversión del losartan a su metabolito activo E-3174, el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye los niveles del metabolito activo del losartan, reduciendo su eficacia. Por otro lado, la co-administración con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, disminuye la biodisponibilidad del losartan y su metabolito activo. La co-administración de losartan con jugo de pomelo (inductor de CYP1A2) resulta en un retraso en la absorción de la droga y en menores proporciones de su metabolito activo; mientras que la administración conjunta con indometacina atenúa el descenso de presión diastólica inducido por losartan. Con respecto al valsartan, se ha reportado toxicidad por litio al co-administrarlo con esta droga, así como una reducción significativa de la biodisponibilidad del valsartan cuando se lo administra con las comidas, por lo que se recomienda tomarlo 1 hora antes o 2 horas después de las mismas. El telmisartan, por su parte, es altamente lipofílico y se excreta preferentemente por vía biliar, presentando un bajo potencial para interacciones. Sin embargo, al co-administrarlo con digoxina, la concentración de esta última aumenta un 50%, por lo que se recomienda monitorizar la digoxinemia en pacientes tratados con ambos fármacos. Por otra parte, es importante monitorizar la kalemia en quienes reciben cualquier ARA II junto con suplementos de potasio, antiinflamatorios no esteroides, BB, heparina o diuréticos ahorradores de potasio.

En conclusión, los ARA II son en su conjunto bien tolerados, constituyéndose en una opción apropiada para pacientes intolerantes a los IECA. Se diferencian entre sí por algunas interacciones farmacológicas que pueden presentar, aunque las mismas son de escasa magnitud. A pesar del excelente perfil de seguridad que presentan como clase farmacológica, debe enfatizarse la necesidad de vigilancia estrecha de la kalemia y la función renal en pacientes más susceptibles, como por ejemplo los ancianos, aquellos pacientes que presentan deterioro de la función renal y quienes consumen otras drogas con potencial de generar hiperkalemia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015;38:33-54
- Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:263-277
- Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin- angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013;346:f360
- Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011;12:65-82
- Elgendy IY, Huo T, Chik V, Pepine CJ, Bavry AA. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Hypertens* 2015;28:576-585
- Chu PY, Campbell MJ, Miller SG, Hill KD. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol* 2014;6(5):234-244
- Rodríguez-Castaño M, Corredera A, Aleo E, Arruza L. Prenatal Exposure to Angiotensin II Receptor Blockers and Hemodynamic Effects on the Newborn. *Fetal Pediatr Pathol* 2015;34:117-119
- Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:221-231
- Yang R, Luo Z, Liu Y, Sun M, Zheng L, Chen Y et al. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2016;17:681-691
- Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003;26:707-720



ADHERENCIA EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR. ROL DE LOS ARA II

Coordinación: Dr. Carlos Castellaro

Redactores: Dra. Mariana Cruz; Dr. Sebastián Del Pazo Lo Celso; Dr. Diego Cesario;
Dr. Mariano Lingo; Dra. Jorgelina Presta

"No hay medicamento efectivo si el paciente no lo toma"

C. Everett Koop. MD

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y SU IMPACTO EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El concepto de adherencia tiene diferentes definiciones. El diccionario médico Mosby la define como la situación en que el paciente sigue las prescripciones y recomendaciones para un determinado régimen de atención.

Para la OMS este es un problema particularmente en las enfermedades crónicas, reconociendo cinco grupos de factores como determinantes de la adherencia: el paciente, la enfermedad, la terapéutica, el sistema sanitario y los factores socio-económicos. En HTA esto es particularmente relevante ya que es una de las patologías con mayor tasa de fracaso en el cumplimiento de metas terapéuticas. Es decir, es fundamental entender que el éxito o fracaso de la terapéutica propuesta es una responsabilidad compartida entre el paciente, el médico y el proveedor de cuidados de la salud. Hargrove concluyó que el 50% de los hipertensos tratados abandonan la medicación dentro del año de iniciado el tratamiento. En Argentina, el 52% de los pacientes abandona el tratamiento dentro de los 6 meses de iniciado, y esa mala adherencia lleva a la progresión de la ECV, con el consiguiente impacto sobre la morbi-mortalidad. La relación control-adherencia es lineal en hipertensos. Este dato debe considerarse, especialmente en un país como el nuestro, en el que según datos de los estudios CARMELA, RENATA 1 y RENATA 2, sólo alrededor del 25% de los pacientes hipertensos tratados están controlados.

Diferentes razones explican la mala adherencia entre los que debemos considerar: EA, regímenes terapéuticos complejos, polifarmacia, limitaciones del sistema de salud (costos, motivación y tiempos de consulta, etc.) y barreras culturales.

Se han ensayado diferentes estrategias a los fines de mejorar la adherencia. Simplificar los tratamientos impacta positivamente sobre la adherencia, debido a que a mayor número de comprimidos, menor adherencia. La toma de antihipertensivos en única toma diaria y en combinaciones fijas presenta la mayor tasa de adherencia.

Un metaanálisis reciente demostró que las intervenciones basadas en estrategias de comportamiento fueron más efectivas que aquellas que intentaron cambiar el conocimiento, las creencias o las actitudes. En ese sentido y siguiendo el concepto de responsabilidades compartidas, se proponen diferentes estrategias para mejorar la adherencia, siempre basados en un enfoque combinado para mejorar el cumplimiento:

- Identificar las barreras individuales y desarrollar un plan específico acorde a la realidad de los pacientes proponiendo una estrategia médica basada en la buena comunicación y la educación al paciente sobre su patología, buenas relaciones interpersonales y un adecuado monitoreo / seguimiento de la patología en cuestión.
- Proveer contención emocional e involucrar a la familia
- Reforzar los hábitos y las conductas con esquemas posológicos simples, el uso de recordatorios, fomentando la autoadministración y control.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA

Los métodos más frecuentemente utilizados para evaluar la adherencia terapéutica son los siguientes:

- Impresión del médico tratante
- Interrogatorio al paciente
- Cuestionarios validados. Aquí se destacan el MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale) que mostró que la conducta no adherente fue predictiva de la elevación de la PA. Por otro lado el QATSH (Questionnaire on Adherence to Treatment of Systemic Hypertension), demostró ser mejor en la medición de la baja adherencia.
- Observación directa del tratamiento
- Conteo de píldoras
- Análisis retrospectivo de los fármacos prescritos
- Sistemas electrónicos de medición de apertura de cajas o contenedores de fármacos
- Métodos bioquímicos que confirmen la presencia o ausencia de medicación en los fluidos corporales.

ADHERENCIA CON ARA II

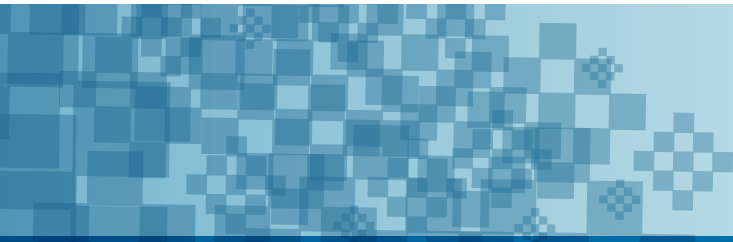
Como ya fuera señalado, la presencia de EA es una de las principales causas de falta de adherencia. Los pacientes tratados con ARA II, por la escasez de EA, son los que menor tasa de abandono registran. Un metaanálisis de 17 estudios mostró que la adherencia a ARA II fue del 65% contra el 28% de los BB. En el análisis global, los ARA II mostraron mayor adherencia que IECA, BB, AC y diuréticos.

Un reciente metaanálisis de 51 estudios que incluyó 277.609 pacientes demostró que los bloqueadores del SRA (IECA y ARA II) presentaban una diferencia significativa con relación a las otras drogas antihipertensivas en la mayoría de los resultados CV. No se encontró diferencias significativas entre IECA y ARA II. Esto es particularmente importante cuando sabemos que los ARA II son los fármacos que se asocian a una mayor persistencia en el uso, frente a las demás drogas antihipertensivas y esta persistencia se asocia a mayor protección ante eventos CV.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hargrove JL, Pate V, Casteel CH, Golightly YM, Loehr LR, Marshall SW et al. Antihypertensive Adherence Trajectories Among Older Adults in the First Year After Initiation of Therapy. *Am J Hypertens* 2017;30:1015-1023
- Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnolt M, Bellido C, Piskorz D y col. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT) *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34:104-111
- Pramparo P, Boissonet C, Schargrodsky H. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: Estudio CARMELA. *Rev Arg Cardiol* 2011; 79, 377-382
- Marín M, Fabregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Arg Cardiol* 2012; 80: 121-129
- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Arg Cardiol* 2017; 85: 354-360
- Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001;21:940-953



- 
- Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611-1621
 - Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-1605
 - Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;99:269-276
 - Parthan A, Vincze G, Morisky DE, Khan ZM. Strategies to improve adherence with medications in chronic, 'silent' diseases representing high cardiovascular risk. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2006;6:325-336



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 cardiaca 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 cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de la dosis. Modificación del tratamiento: Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, se puede considerar una disminución gradual de la dosis. En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o considerar su interrupción. La reintroducción y/o el ajuste de dosis de bisoprolol se debe tener en cuenta siempre y cuando el paciente esté de nuevo estable. **CONTRAINDICACIONES:** Bisoprolol está contraindicado en: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico i.v., shock cardiogénico, bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos), síndrome del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, hipotensión, asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y formas graves de síndrome de Raynaud, combinaciones con floctafenina y sultoprida, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** El tratamiento con bisoprolol de la insuficiencia cardiaca crónica estable debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis. La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio del estado cardiaco. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular. Si se interrumpe bruscamente el tratamiento, existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica. Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con: hipertensión o angina de pecho acompañada de fallo cardiaco, 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 anestesiista 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 tirototoxicosis pueden quedar enmascarados. **REACCIONES ADVERSAS:** Trastornos cardiacos: Frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Ocasionales: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (en pacientes con angina de pecho o hipertensión), bradicardia (en pacientes con angina de pecho o hipertensión). Raras: dolor de pecho. Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión. Ocasionales: hipotensión ortostática. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: alteraciones del sueño, depresión. Raras: pesadillas, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: mareos, cefaleas. Raras: desmayo. Trastornos oculares: Raras: disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto), conjuntivitis. Trastornos del oído y del laberinto: Raras: deterioro de la audición. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Ocasionales: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas. Raras: rinitis alérgica. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, y estreñimiento. Trastornos hepato biliares: Raras: hepatitis. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea), los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Ocasional: 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 Cardiaca 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 Gadacor®. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a intervalos semanales o bimensuales de la siguiente manera: Iniciar con 1,25 mg de nebivolol, incrementando a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, continuando con 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día, siendo esta última la dosis máxima recomendada. Tanto el inicio de tratamiento como cada ajuste de dosis deberán ser supervisados por un médico experimentado, al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (la frecuencia cardiaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable. La aparición de ciertos acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. De ser necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se crea conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente de ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular). No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Poblaciones especiales. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada en pacientes tratados por insuficiencia cardiaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica ≥ 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 Gadacor® en estos pacientes está contraindicado. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes tratados por insuficiencia cardiaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. En pacientes mayores de 65 años y que reciben tratamiento para hipertensión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario se puede incrementar la dosis a 5 mg. En mayores de 75 años, dada la limitada experiencia en estos pacientes, se debe administrar con precaución y monitorizar en forma continua. Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los compuestos del producto. Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, Gadacor® está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo sinoauricular, Bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia). Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica Antecedentes de asma bronquial y broncoespasmo Feocromocitoma no tratado Acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Las advertencias y precauciones, que se detallan a continuación, son aplicables a los beta-bloqueantes en general. Anestesia: Si se interrumpiera el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Algunos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución. Frente a reacciones vagales, se puede proteger al paciente, mediante la administración intravenosa de atropina. Cardiovasculares: Los beta-bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular y la interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. El tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos en pacientes con cardiopatía isquémica, debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. En el caso de ser necesario, el tratamiento de reemplazo debe iniciarse concomitantemente, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Se debe reducir la dosis de los beta-bloqueantes, si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que éstos pueden inducir bradicardia. Emplear con precaución debido: al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción, en pacientes con bloqueo cardiaco 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 cardiaca crónica debido a la diferente naturaleza de ambas enfermedades. Hipertensión Las reacciones adversas

notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se clasifican por órganos y sistemas y según su frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), ocasionales ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) y raras ($\leq 1/1.000$) y desconocidas. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: vértigo, cefalea, parestesia. Raras: síncope. Desconocidas: confusión, alucinaciones, psicosis. Trastornos oculares: Ocasionales: visión alterada. Desconocidas: sequedad de ojos y toxicidad ocular-muco-cutánea de tipo praxolol. Trastornos cardíacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardíaca, entumecimiento 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: Ocasional: impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: edema, cansancio. Trastornos del sistema inmunitario: Desconocida: edema angioneurótico e hipersensibilidad. Insuficiencia cardíaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo. Otras descriptas, posiblemente relacionadas con nebivolol, son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, bloqueo aurículoventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: GADOCOR® 5 y 10: estuches conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2015

PAXON® 50-100 mg: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido contiene losartán potásico 50 mg y 100 mg respectivamente y excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador. INDICACIONES: Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Hipertensión arterial: losartán ha demostrado disminuir el riesgo combinado de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Losartán ha demostrado retardar la progresión de enfermedad renal en pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 (que presentaban aumentos de la creatinemia y proteinuria). Insuficiencia cardíaca: losartán está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca en el caso que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) no se considere adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Hipertensión: La dosificación inicial y de mantenimiento usual para la mayoría de los pacientes es de 50 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden requerir dosis de 100 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza tres a seis semanas después de iniciar el tratamiento. En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (por ej. los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día. No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación en los pacientes de edad avanzada o con deterioro renal, incluyendo los que se encuentran en diálisis. Se debe considerar una dosificación inicial más baja en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático. PAXON® puede administrarse en combinación con otros antihipertensivos. Insuficiencia cardíaca: La dosis inicial de PAXON® en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. La dosis debe titularse a intervalos semanales duplicando la dosis en base a la respuesta y tolerabilidad hasta alcanzar la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día. PAXON® puede administrarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, segundo y tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia hepática grave. El uso concomitante de PAXON® con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hipersensibilidad: Angioedema. Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua). Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico: en aquellos pacientes con depleción de volumen y/o de sodio debido a tratamiento energético con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros deben corregirse antes de iniciar la administración de losartán, o bien se utilizará una dosis inicial más baja. Alteración del equilibrio electroelectrolítico: Las alteraciones del equilibrio electroelectrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo que recibió placebo. Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min. No se recomienda el uso concomitante de losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio. Insuficiencia hepática: Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con historia de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles después de interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Trasplante renal: No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente. Hiperaldosteronismo primario: De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de losartán en estos pacientes. Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular: Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Insuficiencia cardíaca: En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda). No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante debe usarse con precaución. Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva: Como con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución en pacientes que tengan estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrofica obstructiva. Otras advertencias y precauciones: Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. REACCIONES ADVERSAS: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia. Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema y vasculitis. Trastornos psiquiátricos: depresión. Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia, cefalea, trastorno del sueño, parestesia, migraña, disgeusia. Trastornos del oído y del laberinto: vértigo, acúfenos. Trastornos cardíacos: palpitaciones, angina de pecho, síncope, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular. Trastornos vasculares: hipotensión (ortostática). Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos. Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos. Trastornos hepatobiliares: pancreatitis, anomalías de la función hepática, hepatitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, prurito, erupción, fotosensibilidad. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, artralgia, rabdomiólisis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil/impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, fatiga, edema, malestar general. Exploraciones complementarias: elevación de la alamina aminotransferasa (ALT), aumento de la urea sanguínea, de la creatinina y del potasio sérico, hipoglucemia, hiponatremia. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: PAXON® 50 y 100 mg: envases conteniendo 28, 30, 56 y 60 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

PAXON® D 50-12,5. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. PAXON® D 100-12,5. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg y excipientes. PAXON® D 100-25. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: PAXON® D es un antihipertensivo que combina un antagonista de los receptores de la angiotensina II (losartán) con un diurético (hidroclorotiazida). INDICACIONES: Hipertensión arterial: PAXON® D (losartán + hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes en los que sea adecuado el tratamiento combinado. La combinación de losartán e hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda ha demostrado reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular evaluado por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Hipertensión arterial: La dosificación habitual inicial y de mantenimiento de PAXON® D es de un comprimido de PAXON® D 50-12,5 una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a esta dosis, la misma se podrá aumentar a un comprimido de PAXON® D 100-25 una vez al día ó dos comprimidos de PAXON® D 50-12,5 una vez al día. Si un paciente no controla su presión arterial con PAXON® 100 como monoterapia, se podrá cambiar a PAXON® D 100/12,5 mg y si luego de 3 semanas de tratamiento no se logra el control deseado, se podrá titular a PAXON® D 100/25. Hipertensión arterial severa (PAD ≥ 110 mm Hg): La dosis inicial de tratamiento con PAXON® D en hipertensión arterial severa es de un comprimido de PAXON® D 50/12,5 mg. Para los pacientes que no respondan en forma adecuada a esta dosis luego de 2 a 4 semanas de tratamiento, la misma se podrá incrementar a un comprimido de PAXON® D 100/25 mg una vez al día. La dosis máxima es de un comprimido de PAXON® D 100/25 mg una vez al día. No se debe administrar PAXON® D a pacientes con disminución del volumen intravascular (ej. los tratados con dosis altas de diuréticos). No se recomienda administrar PAXON® D a pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) o con deterioro hepático. No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación de PAXON® D 50-12,5 en los pacientes de edad avanzada. PAXON® D 100-25 no debe ser usado como terapia inicial en los pacientes de edad avanzada. Hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda: La dosis inicial habitual es de 50 mg de losartán una vez al día. Si no se alcanza la presión arterial deseada con esta dosis, se podrá utilizar la combinación de PAXON® D 50-12,5. Se podrá titular a PAXON® D 100-12,5 y luego a PAXON® D 100-25 una vez al día, si fuese necesario. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes. Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento. Insuficiencia hepática grave: colestasis y trastornos biliares obstructivos. Hiponatremia refractaria. A hiperuricemia sintomática/gota. Segundo y tercer trimestres del embarazo. Insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Anuria. ADVERTENCIAS: Deterioro hepático o renal: no se recomienda administrar PAXON® D a pacientes con deterioro hepático o renal severo (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min). Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal. Estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender el tratamiento. Los medicamentos que afectan el sistema renina-angio-tensina también pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la suspensión del tratamiento. Hipotensión-desequilibrios electroelectrolíticos: como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar síntomas de hipotensión y desequilibrio electroelectrolítico, por lo que debe vigilarse al paciente (clínicamente y con laboratorio). De existir diarrea o vómitos intercurrentes, deben efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Efectos metabólicos y endocrinológicos: las tiazidas pueden afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antihipertensivos, incluyendo la insulina. Calcio: las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes

y leves del calcio sérico. La hipercalcemia intensa puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea. Perfil lipídico: el tratamiento con tiazidas se puede asociar con aumentos de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Ácido úrico: Como el losartán tiene un leve efecto uricosúrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético (la que en algunos pacientes podría presentarse como gota). Reacciones de hipersensibilidad: se puede presentar angioedema con la combinación de losartán con hidroclorotiazida. En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas. PRECAUCIONES: Interacciones: Losartán: No se han identificado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Rifampicina-fluconazol: éstos pueden reducir los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones. Fármacos o suplementos que pueden producir hipopotasemia: al igual que con otras drogas que bloquean la acción de la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico. Litio: como ocurre con otras drogas que afectan la excreción de sodio, la eliminación de litio también puede verse afectada (reducida). En el caso de que las sales de litio se administren en forma concomitante, los niveles séricos de litio deben ser monitoreados cuidadosamente para evitar aumentos tóxicos del mismo. Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): al igual que con otros agentes antihipertensivos, el efecto antihipertensivo del losartán y de la hidroclorotiazida puede ser disminuido por los antiinflamatorios no esteroides, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Si dicha co-administración se administrada a un paciente con trastornos renales, puede producirse un deterioro adicional de la función renal que es habitualmente reversible. Hidroclorotiazida: los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean concomitantemente: Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática. Medicamentos antihipertensivos (agentes orales o insulina): puede ser necesario ajustar la dosificación del antihipertensivo. Otros antihipertensivos: efecto aditivo. Resinas de intercambio iónico: la absorción de hidroclorotiazida disminuye en presencia de colestiramina y colestipol. Las dosis únicas de colestiramina o colestipol se ligan a la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente. Corticosteroides, ACTH: aumento de la pérdida de electrolitos, en particular hipopotasemia. Aminas presoras (ej. adrenalina): puede disminuir la respuesta a las aminas presoras pero no lo suficiente para impedir su uso. Relajantes musculares no despolarizantes (ej. tubocurarina): puede aumentar la sensibilidad al relajante muscular. Litio: los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad de éste, por lo que no se recomienda su uso concomitante. AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2: en algunos pacientes, la coadministración de un AINE puede disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos. Alteraciones de pruebas de laboratorio: debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de la función paratiroidea. REACCIONES ADVERSAS: Losartán: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: anemia, púrpura de Schönlein-Henoch, equimosis, hemólisis. Trastornos del sistema inmunitario: Raras: reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: anorexia, gota. Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: insomnio. Poco frecuentes: ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, mareos. Poco frecuentes: nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope. Trastornos oculares: Poco frecuentes: visión borrosa, escozor/picazón en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual. Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: vértigo, tinnitus. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular). Trastornos vasculares: Poco frecuentes: vasculitis. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos, infección respiratoria, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno. Poco frecuentes: molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia. Poco frecuentes: estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos. Trastornos hepato biliares: Desconocida: anomalías en la función hepática, hepatitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubor, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia. Poco frecuentes: dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: disminución de la libido, impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: astenia, fatiga, dolor en el pecho. Poco frecuentes: edema facial, fiebre. Exploraciones complementarias: Frecuentes: hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina. Poco frecuentes: leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina. Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Hidroclorotiazida: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia. Trastornos del sistema inmunológico: Raras: reacción anafiláctica. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia. Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: insomnio. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea. Trastornos oculares: Poco frecuentes: visión borrosa transitoria, xantopía. Trastornos vasculares: Poco frecuentes: angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea). Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar. Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: sialoadenitis, calambre, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento. Trastornos hepato biliares: Poco frecuentes: ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: calambres musculares. Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: fiebre, mareos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: PAXON® D 50-12,5: envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXON® D 100-12,5 / PAXON® D 100-25: envases conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2016.

PAXON® XR. Comprimidos de liberación controlada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido contiene losartán potásico 100 mg y excipientes respectivamente. ACCION TERAPEUTICA: antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador. INDICACIONES: hipertensión arterial. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis inicial y de mantenimiento usual para la mayoría de los pacientes es de un comprimido de liberación controlada de PAXON®XR, una vez al día. CONTRA-INDICACIONES: hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hipotensión y equilibrio hidroelectrolítico. Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de administrar losartán o se debe utilizar una dosificación inicial menor. Deterioro de la función hepática. En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático. Deterioro de la función renal. Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han introducido cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal, en individuos susceptibles; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento. Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento. Interacciones farmacológicas: rifampicina, fluconazol, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, indometacina. Embarazo. Cuando se usan durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Si la paciente se embaraza, se debe suspender la administración de losartán lo más pronto posible. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto aumenta si el losartán se administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Lactancia. No se sabe si el losartán es excretado con la leche materna. Como muchos medicamentos si son excretados por esa vía y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o no se administra el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre. REACCIONES ADVERSAS: losartán, es generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales han sido leves y transitorios, y no requirieron la discontinuación del tratamiento. Los efectos colaterales más comunes relacionados con la droga fueron mareos e hipotensión. Se han reportado los siguientes efectos adversos con la experiencia post-comercialización: Hipersensibilidad: ocasionalmente se han informado casos de angioedema (incluyendo tumefacción de cara, labios, faringe y/o lengua), en pacientes tratados con losartán. Musculoesqueléticas: mialgias. Gastrointestinales: diarrea, anomalidades de la función hepática, epigastralgia. Piel: urticaria, prurito. Neurológicas/Psiquiátricas: migraña, cefalea, mareos, ansiedad. Metabólicas: diabetes, dislipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Respiratorias: infección respiratoria alta. Urinarias: infección urinaria. Generales: astenia, fatiga, lumbalgia, rinitis alérgica, palpitaciones. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: PAXON®XR: envases con 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: Jul-2016.

Gadocor®

Nebivolol 5 - 10 mg

SELECTIVO Y VASODILATADOR¹



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

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



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



Gador 
Al Cuidado de la Vida

Para más información sobre GADOCOR ^{*} visite www.gador.com.ar

1. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. Clin Ther 2009;31:447-62. 2. Weiss RJ, Saunders E, Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage III 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. Martiniuc C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Chir Soc 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. Hell J Cardiol. 2005 May-Jun;46(3):199-207.

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



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

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 C, 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.