

NUEVO

# Gadocor®

Nebivolol 5 - 10 mg

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



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

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

DOSIS 1,25 mg Comprimido birranurado en cuartos	DOSIS 2,5 mg Comprimido birranurado en mitades
4 cuartos de 1,25 mg cada uno, presionando una vez en el centro del comprimido	2 mitades de 2,5 mg cada una, presionando en los bordes del comprimido con ambos índices
5 mg x 30 comprimidos birranurados	10 mg x 30 comprimidos ranurados

605640 CMB 416-10

**HA**  
Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

## TOMA DE POSICIÓN

## ROL ACTUAL DE LOS BETABLOQUEANTES EN LA HIPERTENSION ARTERIAL



1. Cheng JJ. Nebivolol: a third-generation beta blocker for hypertension. Clin Ther 2005;31:447-62. 2. Weiss PJ, Saunders E, Smithhouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage 1-3 hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. Clin Ther 2011; 33: 1150-1161. 3. Agabelli-Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenergic antagonist with unique characteristics. Drugs 2007;67(2):1097-107. 4. Manolis A, et al. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. Curr Hypertens Rep 2012; 14:285-292. 5. Marinovic C, Bostelme T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Clin Soc Med Nat Ibero. 2012. Jan-May;116(1):216-21. 6. Patrascu AP, Patrascu FI, et al. Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A randomized placebo-controlled study. Hellas. J Cardiol. 2001 May; 4(5):199-207.

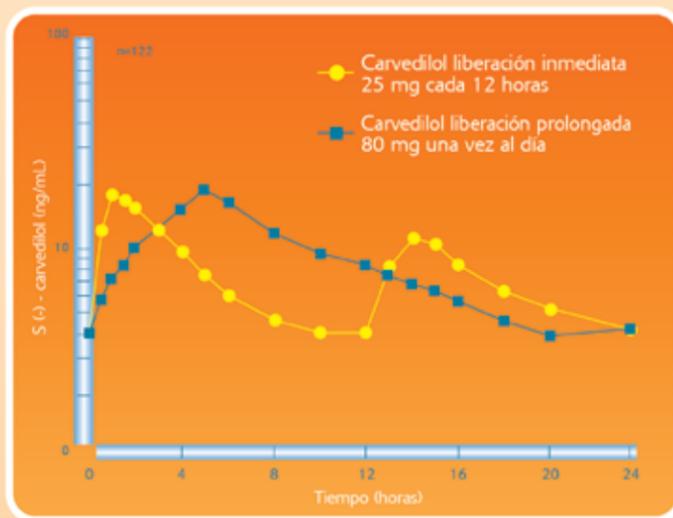
# Filten<sup>®</sup> LP

CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

- Farmacocinética de carvedilol de liberación prolongada vs. carvedilol de liberación inmediata<sup>1</sup>



Molécula aprobada por FDA



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

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

TOMA 1 DIARIA

#### Presentaciones:

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

pami 60%

IOMA



## PAXON<sup>®</sup>

LOSARTAN

## PAXON<sup>®</sup> D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

TAMBIÉN DISPONIBLE POR



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

## PAXON<sup>®</sup>

LOSARTAN 50mg

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



## PAXON<sup>®</sup> D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

## PAXON<sup>®</sup> D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

## PAXON<sup>®</sup> 100

LOSARTAN 100mg

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

pami 80%

pap

IOMA



## PAXON<sup>®</sup> D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

pami 60%

pap



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

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



Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

# TOMA DE POSICIÓN

## ROL ACTUAL DE LOS BETABLOQUEANTES EN LA HIPERTENSION ARTERIAL

Coordinación General: Dr. Pablo D. Rodríguez (CABA)

Coordinación Adjunta: Dr. Mario Bendersky (Córdoba)

Gador   
*Al Cuidado de la Vida*

## ABREVIATURAS

- ACV:** accidente cerebro-vascular
- ARA II:** antagonistas de los receptores de angiotensina
- BB:** betabloqueantes
- CA:** calcioantagonistas
- CV:** cardiovascular/es
- DBT:** diabetes
- DSE:** disfunción sexual eréctil
- EC:** enfermedad coronaria
- EIM:** espesor íntima-media
- ERC:** enfermedad renal crónica
- FC:** frecuencia cardíaca
- HTA:** hipertensión arterial
- HVI:** hipertrofia ventricular izquierda
- IAM:** infarto de miocardio
- IC:** insuficiencia cardíaca
- IECA:** inhibidores de la enzima convertidora
- PA:** presión arterial
- SNS:** sistema nervioso simpático
- SRA:** sistema renina-angiotensina
- TZ:** tiazidas

## TEMARIO

- 1 Características farmacocinéticas y del mecanismo de acción diferenciales de los distintos betabloqueantes, con impacto en el uso clínico** 8  
Coordinación: Dra. Carol Kotliar (Buenos Aires)
- 2 Efectos de los distintos betabloqueantes sobre el daño de órganos blanco en hipertensos: renal, cardíaco, vascular y cerebral** 11  
Coordinación: Dr. Gustavo Caruso (CABA)
- 3 Acciones pleiotrópicas de los betabloqueantes. Efectos metabólicos y hormonales. Diferencias entre nuevos y viejos fármacos. Efectos hemodinámicos de los betabloqueantes** 13  
Coordinación: Dr. Diego Nannini (Rosario)
- 4 Efectos adversos. Diferencias entre nuevos y viejos betabloqueantes. Betabloqueantes y ejercicio físico. Betabloqueantes y disfunción sexual** 15  
Coordinación: Dr. Alejandro De Cerchio (Corrientes)
- 5 Efectos de los betabloqueantes sobre la morbi-mortalidad en pacientes con HTA no complicada** 17  
Coordinación: Dr. Felipe Martínez (Córdoba)
- 6 Ubicación de los betabloqueantes como opción de tratamiento en las Guías recientes** 18  
Coordinación: Dr. Martin Salazar (La Plata)
- 7 Posición de los nuevos betabloqueantes en el tratamiento antihipertensivo: bisoprolol, carvedilol, labetalol, nebivolol. Combinaciones farmacológicas con betabloqueantes: ¿Cuáles y por qué?** 21  
Coordinación: Dr. Alberto Villamil (CABA)
- 8 Betabloqueantes en poblaciones especiales: ancianos, HTA resistente, nefrópatas, diabéticos, embarazo, jóvenes** 23  
Coordinación: Dr. Marcos Marín (CABA)

## **PARTICIPANTES**

Dr. José Alfie (CABA)

Dr. Marcos Baroni (Córdoba)

Dra. Laura Brandani (CABA)

Dra. Fabiana Calabria (CABA)

Dra. Daniela Cianfagna (CABA)

Dra. Andrea Corrales Barboza (CABA)

Dra. Paula Cuffaro (CABA)

Dr. Alejandro Delucchi (CABA)

Dra. Mónica G. Díaz (CABA)

Dra. Ana Di Leva (Buenos Aires)

Dr. Diego Fernández (CABA)

Dr. Pedro Forcada (CABA)

Dr. Sergio González (CABA)

Dr. Pedro Grosse (Tucumán)

Dr. Daniel La Greca (CABA)

Dr. Carlos March (La Plata)

Dr. Diego Martínez (Córdoba)

Dra. Margarita Morales (CABA)

Dr. Sebastián Obregón (Buenos Aires)

Dr. Marcelo Orias (Córdoba)

Dra. Olga B. Páez (CABA)

Dra. Mariana Pérez (CABA)

Dr. Juan Pezzi (CABA)

Dra. Jorgelina Presta (Rosario)

Dr. Nicolás Renna (Mendoza)

Dr. Miguel Schiavone (CABA)

Dr. Diego Stisman (Tucumán)

Dra. Judith Zilberman (CABA)

## **CONSEJO ASESOR**

Dr. Fernando Filippini (Rosario)

Dr. Hernán Gómez Llambí (CABA)

Dr. Felipe Inserra (CABA)

Dr. Daniel Piskorz (Rosario)

Dr. Gabriel Waisman (CABA)

# INTRODUCCIÓN

Desde que en la década del 60 el médico y farmacólogo escocés James W. Black descubrió el propranolol los BB han ocupado un papel esencial en la terapéutica cardiovascular, primariamente en el tratamiento de la EC y posteriormente en la HTA y la IC. El desarrollo del propranolol fue seguido de una veintena de nuevos compuestos de los que sin duda, el rol más importante fue ocupado por muchos años por el atenolol y más recientemente por fármacos como el carvedilol, el bisoprolol o el nebivolol.

Durante más de 30 años las sucesivas guías de tratamiento de la HTA, tanto en el continente europeo como en las Américas han considerado a los BB como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA. Sin embargo, en la última década, a partir de revisiones y metaanálisis publicados en distintas revistas científicas, el rol de los BB ha sido profundamente revisado generando una controversia sobre qué papel deberían cumplir en la terapéutica antihipertensiva actual. Esta controversia no sólo se basa en los probables efectos deletéreos que se asociarían al uso crónico de este grupo de fármacos, sino que ahonda en los potenciales efectos diferenciales entre los llamados BB tradicionales de los que el atenolol resulta el ejemplo prototípico y los BB más modernos con efectos vasodilatadores como carvedilol o nebivolol.

En razón de la necesidad de ofrecer a la comunidad médica una posición formal basada en la opinión de profesionales destacados en el ámbito del tratamiento de la HTA en nuestro país sobre la ubicación actual de los BB dentro del arsenal de fármacos antihipertensivos, la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) ha convocado a un panel de miembros de la misma para redactar esta Toma de Posición sobre el Rol Actual de los Betabloqueantes en la Hipertensión Arterial.

Este documento ha sido dividido en ocho temas o capítulos coordinados cada uno de ellos por distinguidos profesionales de nuestra Sociedad, en los que han participado entre cinco y ocho especialistas que revisaron en profundidad el tema asignado para generar conclusiones válidas y útiles para la práctica clínica. El desarrollo de estos temas actúa como fundamentación para las conclusiones expresadas en el apartado final. El apartado final resume los conceptos principales de la Toma de Posición y establece las recomendaciones de la SAHA en relación al tópico tratado. Un grupo de cinco presidentes y ex-presidentes de nuestra entidad ha actuado como revisor final del documento antes de su publicación.

Dr. Pablo D. Rodríguez  
Coordinador General

Dr. Mario Bendersky  
Coordinador Adjunto



# CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y DEL MECANISMO DE ACCIÓN DIFERENCIALES DE LOS DISTINTOS BETABLOQUEANTES CON IMPACTO EN EL USO CLÍNICO

COORDINACIÓN: Dra. Carol Kotliar

PARTICIPANTES: Dr. Marcos Baroni; Dr. José Alfie; Dra. Ana Di Leva; Dr. Pedro Grosse; Dr. Daniel La Greca; Dr. Diego Martínez; Dr. Sebastián Obregón; Dra. Jorgelina Presta

## 1 ¿Cuáles son las características generales del mecanismo de acción de los BB con relevancia en la práctica clínica?

Como grupo se caracterizan por bloquear o inhibir de manera competitiva y reversible el sitio de unión de las catecolaminas a los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Las propiedades de inhibición competitiva-reversible tienen impacto en la práctica clínica dado que el incremento de la actividad simpática o el uso de agonistas  $\beta$  adrenérgicos puede revertir o modificar el efecto. Por esto también se considera que sus efectos son más pronunciados cuando el tono simpático es elevado.

## 2 ¿Cuáles son los receptores adrenérgicos de relevancia clínica en HTA?

Se conocen al menos nueve tipos de receptores adrenérgicos con impacto clínico, ordenados en tres familias que se diferencian según sus efectos, su sensibilidad a catecolaminas y su expresión: 1) Receptores  $\alpha 1$  ( $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1D$ ); 2) Receptores  $\alpha 2$  ( $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$ ,  $\alpha 2C$ ) y 3) Receptores  $\beta$  ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ ). Sin embargo es útil clínicamente tener presentes las acciones de los más relevantes en la función CV y metabólica:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\alpha 1A$ ,  $\alpha 2A$  y  $\alpha 2C$ . Es importante recordar que los receptores pueden coexistir en el mismo tejido más allá que predomine la acción de uno de ellos sobre el resto.

## 3 ¿Tienen impacto clínico las diferencias en la expresión y sensibilidad a catecolaminas de los receptores?

Sí. Cuando existe una estimulación adrenérgica prolongada, disminuye el número de receptores y su sensibilidad (desensibilización e internalización), con el objetivo de reducir el efecto de las catecolaminas (down-regulation). Clínicamente el uso prolongado de drogas simpaticomiméticas o en pacientes con IC, puede disminuir la sensibilidad a estas sustancias y su eficacia, agregándose modificaciones de la estructura del receptor (fosforilación) que reduce su eficacia para estimular la proteína G y la adenilciclasa. Este mismo concepto se aplica en sentido contrario, y en un sujeto bajo tratamiento prolongado con BB se promueve el aumento del número (up-regulation). En esta última condición, si se suspenden los BB bruscamente una gran cantidad de receptores adrenérgicos quedan disponibles para su estimulación, lo que puede provocar taquicardia y crisis isquémicas.

## 4 ¿Cuáles son las características farmacodinámicas y farmacocinéticas con mayor impacto clínico que deberían ser consideradas para el manejo terapéutico?

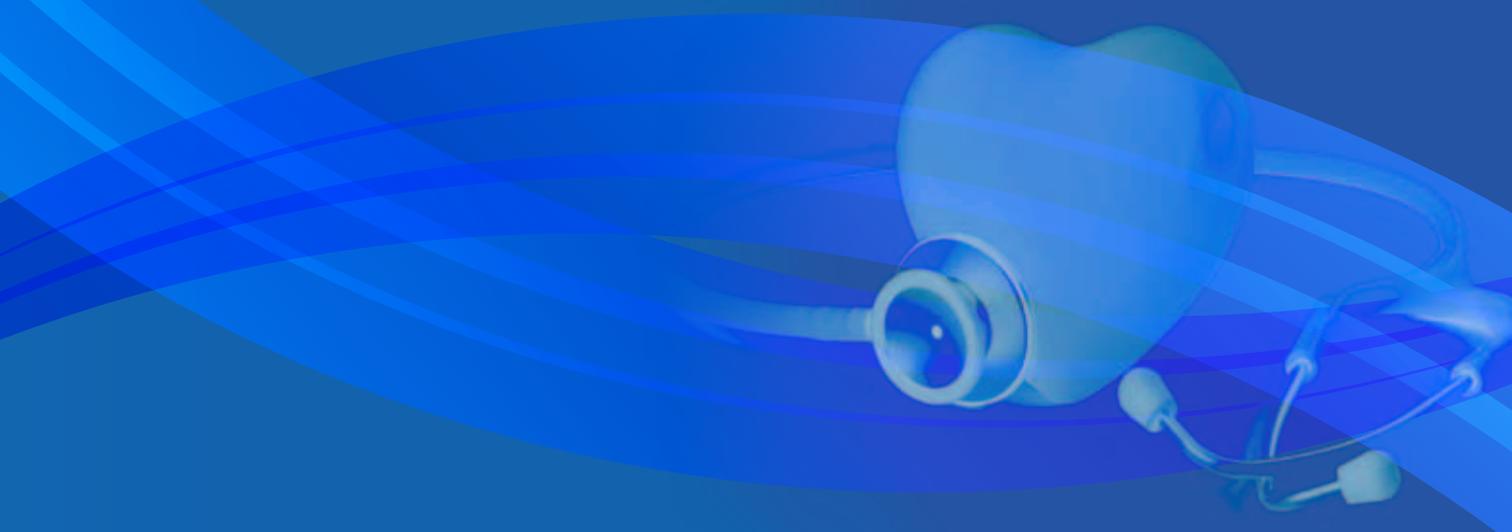
Antes de considerarlas, se enfatiza que todos los fármacos de la familia de BB pueden tener los mismos efectos antihipertensivos si se usan dosis equipotentes.

### 4.1. Selectividad y clasificación basada en la selectividad por los receptores

Clásicamente se clasifica a los BB como selectivos, no selectivos y mixtos, según su afinidad relativa por los receptores  $\beta 1$  o  $\beta 2$ . La mayor parte de las acciones CV se atribuyen al bloqueo  $\beta 1$ . Sin embargo, es importante recordar que esta selectividad es relativa y dosis-dependiente por lo que el BB puede tener efectos en otros órganos o tejidos como aumento de la resistencia de las vías aéreas, inhibición de la glucógenolisis, aumento de la gluconeogénesis e hipokalemia inducidas por catecolaminas y bloquear el efecto vasodilatador de las catecolaminas en la musculatura lisa vascular.

a) BB Cardioselectivos: bloquean los receptores  $\beta 1$ . Ejemplos: acebutolol, atenolol\*, betaxolol, bevantolol, bisoprolol\*, metoprolol\*.

b) BB Cardioselectivos Vasodilatadores: bloquean  $\beta 1$  y son dadores de óxido nítrico. Ejemplos: celiprolol, nebivolol\*.



c) BB No Cardioselectivos: bloquean  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Ejemplos: propranolol\*, carteolol, nadolol, penbutolol, sotalol\*, timolol\*, oxprenolol.

d) BB No cardioselectivos Vasodilatadores: bloquean  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha$ . El bloqueo  $\alpha$  se asociaría a vasodilatación con reducción de las resistencias vasculares siendo esto compensador en la clínica del efecto inotrópico negativo aunque puede vincularse a menor reducción de la PA per sé. El grado de afinidad dual se atribuye como similar entre ambos receptores para el labetalol, mientras que carvedilol tendría 2 a 3 veces mayor afinidad por  $\beta_1$  que por los  $\alpha_1$ , con efectos antioxidantes y antiproliferativos. El bucindolol es no selectivo con leves propiedades vasodilatadoras mediadas por mecanismos dependientes del GMPc. Ejemplos: labetalol\*, pindolol, carvedilol\*, bucindolol.

\*Disponibles en Argentina

#### 4.2. Actividad simpaticomimética intrínseca

Es la actividad agonista parcial que presentan algunos BB que puede reducir alguno de sus efectos CV. La intensidad de este efecto es dosis-dependiente. Tomados como grupo, los BB con actividad simpaticomimética intrínseca tendrían menor eficacia para reducir la mortalidad por EC.

#### 4.3. Liposolubilidad

Según el grado de liposolubilidad se determina su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los BB se clasifican según esta propiedad en lipofílicos o hidrofílicos en función de su coeficiente de distribución. Son dependientes de la lipofilia:

- La duración del bloqueo  $\beta$ .
- El metabolismo o eliminación renal en hidrofílicos y hepática en lipofílicos.
- La difusión a través de barreras biológicas (sangre, placenta, cerebro).
- La concentración tisular (especialmente durante una intoxicación).

##### a) BB hidrofílicos:

Se absorben de manera incompleta (50%) por vía oral, pero sufren poco metabolismo de primer paso, por lo que sus niveles plasmáticos presentan pocas variaciones interindividuales. Se unen poco a proteínas plasmáticas y atraviesan mal la barrera hematoencefálica, por lo cual podrían presentar menos efectos indeseables centrales y una vida media más prolongada. Se eliminan por riñón por lo que en pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis. Ejemplos: atenolol, nadolol, sotalol

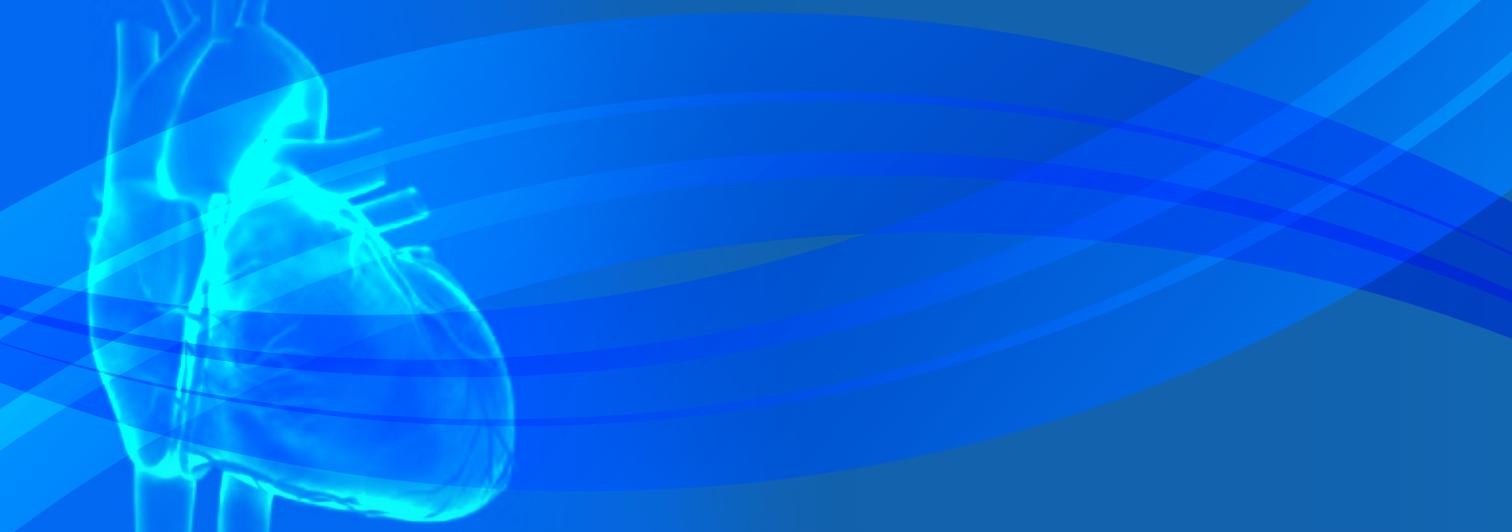
##### b) BB lipofílicos:

Tienen un volumen de distribución mayor y pasan con facilidad todas las barreras biológicas. Son mejor absorbidos pero metabolizan en el hígado por lo que sufren un metabolismo de primer paso que da lugar a baja biodisponibilidad por vía oral (10-30%), y vida media más corta, existiendo variabilidad interindividual. Se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas y se difunden ampliamente atravesando las barreras placentarias y hematoencefálica. Esto explica la alta incidencia de efectos como depresión, insomnio y pesadillas. Ejemplos: penbutolol, propranolol, carvedilol, nebivolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol y timolol

##### c) BB hidro-liposolubles o intermedios:

Presentan propiedades de los dos grupos: buena biodisponibilidad por vía oral (80-90%), atraviesan mal la barrera hematoencefálica y presentan vida media prolongada (11-18 hs). Se eliminan en un 50% por biotransformación hepática y el resto vía renal sin biotransformar, lo que permite su uso en insuficiencia renal y hepática. Ejemplo: bisoprolol





## 5 ¿Cómo ejercen el efecto antihipertensivo según el mecanismo de acción?

El efecto antihipertensivo es multifactorial, involucra la actividad del SNS desde vías aferentes a los receptores en efectores y se vincula con las acciones de bloqueo  $\beta_1$  y  $\alpha_1$ . Las propiedades de bloqueo  $\beta_2$ , la actividad simpaticomimética intrínseca y la acción estabilizante de membrana no se relacionan ni incrementan directamente el efecto antihipertensivo. La respuesta al BB se modificará por el grado de sensibilización del receptor a catecolaminas según se mencionó previamente. El bloqueo  $\beta_1$  en el miocardio reduce la FC, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco. El tiempo de conducción nodal aurículo-ventricular se prolonga aumentando a su vez su refractariedad y disminuye la automaticidad del nodo sinusal. También suprime la secreción de renina inducida por vía adrenérgica y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo inducida por catecolaminas. Reducen la actividad vasomotora central a través del bloqueo de los receptores  $\alpha$  pre-sinápticos que aumentan la producción de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas. Se cree que antagonizan receptores  $\beta$  pre-sinápticos, cuyo efecto es un feed-back positivo, reduciendo finalmente la liberación de catecolaminas hacia la periferia.

## 6 Interacciones farmacológicas con valor clínico

Entre las interacciones probables de los BB, las que revisten mayor importancia desde el punto de vista clínico son las siguientes

- En combinación con CA no dihidropiridínicos se pueden potenciar los efectos de ambos grupos de drogas ocasionando bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular.
- En pacientes con DBT (principalmente en DBT Tipo I) la combinación con hipoglucemiantes puede reducir la respuesta metabólica y enmascarar los síntomas de hipoglucemia (taquicardia).
- Todos los BB liposolubles pueden aumentar su concentración si se administran en conjunto con drogas que se metabolizan por la vía del citocromo P450 (Ej.: cimetidina, antiepilépticos, fluoxetina, etc.).

# EFECTOS DE LOS BETABLOQUEANTES SOBRE EL DAÑO DE ÓRGANOS BLANCO EN HIPERTENSOS: CARDÍACO, RENAL, VASCULAR Y CEREBRAL



COORDINADOR: Dr. Gustavo Caruso

PARTICIPANTES Dra. Laura Brandani, Dra. Andrea Corrales Barboza, Dr. Diego Fernández, Dr. Pedro Forcada, Dr. Marcos Baroni, Dra. Mariana Pérez, Dr. Juan Pezzi

## Betabloqueantes y daño cardíaco

Los estudios que comparan la eficacia de los BB con otros fármacos presentan resultados dispares relacionados en parte a las diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos BB.

Así, los resultados de los estudios que utilizaron BB con acciones vasodilatadoras (nebivolol, carvedilol) son diferentes de los que utilizaron atenolol o propranolol.

No existen dudas de la eficacia de estos fármacos en reducción de eventos CV y daño de órgano blanco en comparación con placebo. Sin embargo, al ser comparados con fármacos antihipertensivos con otros mecanismos de acción, los resultados no son tan contundentes.

El estudio LIFE comparó la eficacia de atenolol vs losartan en reducción de eventos CV en hipertensos con HVI. El losartan fue superior al BB en casi todos los parámetros comparados incluyendo disminución de HVI, ACV y mortalidad CV.

La gran mayoría de los estudios reportados utilizaron BB de primera generación como el atenolol. En dichos estudios se observó que los BB fueron significativamente menos efectivos que otras clases de fármacos en la reducción de HVI fundamentalmente en edades avanzadas. Los BB, a diferencia de otras drogas, no han demostrado disminución del colágeno a nivel miocárdico, lo que podría estar relacionado a su menor efecto en la regresión de HVI.

Estudios más recientes con BB de última generación (carvedilol, nebivolol) han demostrado un efecto superior sobre la HVI que el observado con atenolol, probablemente relacionado al efecto de estos BB sobre la presión aórtica central, sus efectos vasodilatadores periféricos y la reducción del estrés oxidativo.

## Betabloqueantes y daño renal

La evidencia sobre el beneficio del uso de BB en la prevención de daño renal en la población hipertensa es escasa.

El estudio AASK se diseñó para evaluar la progresión del filtrado glomerular en pacientes con HTA y deterioro de función renal, comparando dos niveles de PA objetivo y tres drogas antihipertensivas (ramipril, amlodipina, metoprolol). Su conclusión fue que el IECA fue más eficaz que el CA y el BB en prevenir el deterioro de la función renal. En un análisis posterior el metoprolol fue superior a la amlodipina en reducción de proteinuria.

Los BB con efecto vasodilatador como el carvedilol tienen efectos hemodinámicos renales que podrían resultar beneficiosos. Disminuyen la resistencia vascular renal, sin producir alteración en el flujo plasmático renal ni en el filtrado glomerular. El estudio GEMINI mostró menor desarrollo de microalbuminuria en pacientes tratados con carvedilol en comparación con metoprolol.

## Betabloqueantes y daño vascular

El sub-estudio CAFE del estudio ASCOT, demostró que en comparación con un régimen combinado de amlodipina-perindopril, la combinación atenolol-TZ produce un efecto significativamente inferior sobre la presión aórtica central y la presión de pulso central, a expensas del aumento de la presión de la onda de reflexión (índice de aumentación). Sin embargo es importante aclarar que los autores no pueden discriminar si este efecto se debe exclusivamente al atenolol, la TZ o la combinación de ambos.

Este efecto podría ser diferente con los BB con acción vasodilatadora. En un pequeño estudio comparativo entre carvedilol y losartan, no hubo diferencias significativas en los índices hemodinámicos centrales así como la PA periférica y los parámetros metabólicos e inflamatorios.

Existe poca evidencia que evalúe comparativamente los efectos de los diferentes BB sobre la función arterial.

Un trabajo de Koumaras y col., publicado recientemente, mostró que, a pesar de reducciones similares en la PA braquial, el atenolol es menos efectivo que el nebivolol, y que las drogas que actúan sobre el SRA en mejorar el componente pulsátil hemodinámico central. Esto sería debido a un efecto casi nulo del atenolol sobre la presión del pulso central y sobre el índice de aumentación.





En sujetos hipertensos, pero no en normotensos, el nebivolol tiene un cierto efecto beneficioso sobre el índice de aumento en comparación con otros BB. Este efecto se relacionaría a los efectos de este fármaco sobre la biodisponibilidad del óxido nítrico, el estrés oxidativo y su acción antiproliferativa.

Un estudio demostró que el tratamiento con carvedilol determinaba una regresión de EIM carotideo en el 49% de los pacientes vs sólo el 18% de los tratados con metoprolol ( $p < 0.01$ ). Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios del carvedilol, sumados a su capacidad de disminuir la apoptosis de células del músculo liso vascular, son características adicionales a través de las cuales podría estabilizar las placas de ateroma.

### **Betabloqueantes y daño cerebral**

Los efectos de los BB sobre el sistema nervioso central han sido pobremente estudiados. Los escasos datos disponibles muestran que los BB podrían reducir el área de infarto en pacientes con ACV agudo e incluso disminuir la incidencia de Alzheimer en pacientes añosos sin deterioro cognitivo en el examen basal. Sin embargo, estos efectos siempre fueron menores a los de otros fármacos en estudios comparativos.

En relación con esta línea de pensamiento, un metaanálisis reciente en el que se demostró la efectividad del tratamiento antihipertensivo en la prevención del deterioro cognitivo y nuevos casos de demencia, mostró un mayor efecto comparativo de los ARA II, en relación a BB, IECA y TZ.

Como se señala con mayor detalle en otros apartados de esta Toma de Posición, las evidencias disponibles sugieren ser muy cuidadosos al utilizar BB en pacientes añosos con HTA, por haberse reportado un menor efecto preventivo de ACV en relación a otros fármacos, en este grupo etario.

# ACCIONES PLEIOTRÓPICAS DE LOS BETABLOQUEANTES. EFECTOS METABÓLICOS Y HORMONALES. DIFERENCIAS ENTRE NUEVOS Y VIEJOS FÁRMACOS. EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LOS BETABLOQUEANTES

3  
TEMA

COORDINADOR: Dr. Diego Nannini

PARTICIPANTES: Dra. Fabiana Calabria, Dra. Margarita Morales, Dr. Pedro Grosse, Dr. Diego Stisman, Dr. Sergio González, Dr. Nicolás Renna

## Acciones pleiotrópicas de los betabloqueantes

Una acción pleiotrópica, es la que tiene un fármaco en sitios diferentes más allá de su efecto específico. La literatura médica es exigua acerca de estos efectos en los BB y provienen en su mayoría de estudios de investigación básica. Los efectos potencialmente más importantes clínicamente son:

- El carvedilol actúa en la regulación citosólica y mitocondrial del calcio, específicamente durante el estrés oxidativo de la apoptosis de los miocardiocitos. Estos efectos no fueron observados con BB tradicionales.
- El nebivolol facilita los procesos de reparación tisular y angiogénesis por su acción a nivel de la transcripción inversa en la respuesta inmuno-mediada por linfocitos T. Ambas funciones celulares son claves en el contexto de la isquemia y la regeneración.
- El metoprolol es capaz de reducir la expresión de genes pro-inflamatorios, en las células endoteliales y células de músculo liso vascular in-vitro. In-vivo, inhibe la formación de neo-íntima mediante la reducción de la proliferación de células de músculo liso vascular y la acumulación de macrófagos, con reducción de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz.
- Por sus efectos sobre citocinas y dimetilarginina asimétrica el carvedilol atenúa la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, la fibrosis miocárdica y la apoptosis en pacientes con IC.

Aun cuando la mayor evidencia de efectos pleiotrópicos de los BB proviene de estudios con los fármacos más modernos del grupo, evidencia reciente demuestra que, al menos en parte, estos efectos también podrían producirse con BB tradicionales como el atenolol, aunque estos resultados requieran ser corroborados en estudios de mayor magnitud.

## Efectos metabólicos y hormonales. Diferencias entre nuevos y viejos fármacos

La mayor parte de las evidencias acerca de la asociación entre el tratamiento con BB y el desarrollo de DBT 2 provienen de estudios observacionales o análisis retrospectivos. Sin embargo, recientes metaanálisis parecen confirmar dicha asociación. Las causas de esta y otras alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con BB pueden ser hemodinámicas o metabólicas p.d.

- Causas hemodinámicas: los BB no selectivos, al inhibir la vasodilatación mediada por receptores  $\beta_2$  en las arteriolas, incrementan la resistencia periférica total y generan una menor captación de glucosa en músculo esquelético y aumento de la insulinoresistencia secundario. Este efecto se previene con la máxima selectividad  $\beta_1$  (nebivolol) o con propiedades  $\alpha_1$  bloqueantes de la molécula (carvedilol).
- Causas metabólicas p.d.: los BB reducen la secreción pancreática de insulina y la utilización periférica de glucosa, favorecen el aumento de peso y estimulan la glucógenolisis por acción  $\alpha_2$ . En paralelo a lo señalado en el punto anterior, considerando que la estimulación  $\beta$  adrenergica aumenta la captación de glucosa en músculo esquelético es esperable que exista menor captación periférica con los BB. En tejido adiposo intervienen los receptores  $\beta_3$  que son bloqueados por los BB convencionales, pero no por nebivolol.

Los BB disminuyen la actividad de la lipoproteinlipasa, reduciendo como consecuencia el aclaramiento de triglicéridos. Además, el tratamiento crónico con BB altera la fase temprana de secreción de insulina y reduce el aclaramiento de insulina, produciendo mayor hiperinsulinemia e insulinoresistencia. Los BB no selectivos reducen de 15 a 30 % la sensibilidad a la insulina.

En un metaanálisis de ocho estudios, el tratamiento con BB se asoció a un aumento de peso promedio de 1.2 kg (0.4-3.5 kg) en el seguimiento. En pacientes hipertensos y obesos el uso de BB reduce hasta en 12 % el metabolismo basal y hasta un 9%





la utilización de energía. Esto sería causado por el bloqueo  $\beta_2$  a nivel muscular y  $\beta_1$  en otros tejidos. Por otra parte, los BB promueven la acumulación selectiva de grasa abdominal, que es más sensible a las catecolaminas que la grasa periférica.

### **Diferencias entre betabloqueantes**

Los efectos metabólicos de los BB están en gran parte relacionados a su selectividad y los efectos vasodilatadores o  $\alpha$  asociados. Los BB más selectivos y aquellos con acciones vasodilatadoras por diferentes mecanismos son los que menores efectos metabólicos deletéreos producen, pudiendo, en algunos casos tener algunos efectos beneficiosos.

Aún sin ser específicamente cardioselectivo, el carvedilol mejora la sensibilidad a la insulina en un 13 %, pudiendo explicarse por el efecto  $\alpha_1$  bloqueante de este fármaco. En virtud de su elevada cardioselectividad, bisoprolol tiene un efecto neutro sobre el metabolismo. En diversos estudios se ha observado que no altera los niveles de glucemia, resistencia a la insulina, triglicéridos, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, Apo A1 y Apo B.

### **Efectos hemodinámicos de los betabloqueantes**

Los efectos hemodinámicos de los BB son heterogéneos. Los BB tradicionales (1° y 2° generación), de los que el atenolol es la droga más representativa, disminuyen el gasto cardíaco y tienden a aumentar la resistencia vascular sistémica. Los BB vasodilatadores (3° generación) como carvedilol y nebivolol, aún con escasa evidencia en HTA, no alteran o disminuyen tanto el gasto cardíaco como la resistencia vascular.

El uso de estudios de hemodinamia no invasiva como la cardiografía por impedancia permite guiar el tratamiento según el perfil hemodinámico del paciente. En pacientes con gasto cardíaco bajo y resistencia vascular sistémica aumentada (patrón hipodinámico) los BB no se deberían usar. No es claro si este concepto es aplicable a los nuevos BB vasodilatadores. Estudios controlados mediante el uso de esta técnica demostraron una clara mejoría del perfil hemodinámico y la PA en pacientes con patrón hiperdinámico tratados con BB.

# EFECTOS ADVERSOS. DIFERENCIAS ENTRE NUEVOS Y VIEJOS BETABLOQUEANTES. BETABLOQUEANTES Y EJERCICIO FÍSICO. BETABLOQUEANTES Y DISFUNCIÓN SEXUAL

4  
TEMA

COORDINADOR: Dr. Alejandro De Cerchio

PARTICIPANTES: Dra. Daniela Cianfagna; Dra. Margarita Morales; Dr. Nicolás Renna; Dr. Pedro Forcada; Dr. Diego Fernández

## Efectos adversos. Diferencias entre nuevos y viejos betabloqueantes

Los efectos adversos de los BB son conocidos y son uno de los limitantes para su utilización en la práctica diaria, a pesar de lo cual son drogas muy utilizadas hace años y en general bien toleradas. Los más importantes son: bradicardia, bloqueo cardíaco, astenia, insomnio, extremidades frías, fenómeno de Raynaud, exacerbación de los síntomas de enfermedad vascular periférica, disfunción sexual, broncoespasmo, aumento de peso y alteraciones metabólicas como aumento de triglicéridos, disminución de colesterol HDL, insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa y desarrollo de nueva DBT.

Estos efectos se observan sobre todo cuando son administrados a altas dosis y, en el caso de los efectos metabólicos, principalmente en combinación con diuréticos.

Los BB no son una clase de drogas homogéneas (VER TEMA 1) y la presencia de efectos colaterales es diferente de acuerdo a su hidrofiliabilidad o liposolubilidad, la presencia de actividad simpaticomimética intrínseca y al grado de selectividad por los receptores  $\beta$ . En este sentido los BB con acción vasodilatadora como carvedilol o nebivolol han demostrado una mejor tolerabilidad y menor incidencia de los efectos adversos descriptos para los BB tradicionales, principalmente a nivel metabólico.

Por otra parte, estudios recientes han demostrado que estos fármacos no afectan, o lo hacen mínimamente, el volumen minuto, mantienen o aumentan el flujo sanguíneo tisular, disminuyen la presión aórtica central y mejoran los parámetros de rigidez arterial, lo que los diferencia de los BB tradicionales.

En caso de ser necesaria la suspensión del tratamiento con BB, los mismos deberían ser retirados en forma gradual, restringiendo en paralelo el ejercicio físico mientras dure el proceso. La supresión brusca del tratamiento con BB puede producir un síndrome de retirada que en hipertensos produce HTA, taquicardia, diaforesis, ansiedad y temblor mientras que en un paciente con EC puede producir angina o IAM. Este cuadro, que se ha atribuido a un aumento en el número de receptores  $\beta$  y de la agregación plaquetaria durante el tratamiento con BB, es menos marcado con los fármacos de este grupo con vida media más prolongada.

## Betabloqueantes y ejercicio físico

El tratamiento con BB induce bradicardia y reduce la capacidad de respuesta taquicardizante frente al ejercicio, lo que se traduce, a veces, en un mayor cansancio y menor resistencia física, sobre todo en atletas de competición.

El bloqueo de los receptores  $\beta_1$  produce una disminución del volumen sistólico, la FC y del flujo de sangre a los músculos esqueléticos, inhibiendo la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres producidos por las catecolaminas durante el ejercicio. El bloqueo de los receptores  $\beta_2$  (BB no cardioselectivos), además de aumentar la resistencia periférica, inhibe la gluconeogénesis y la glucógenolisis. De esta manera tanto los BB no selectivos como los  $\beta_1$  selectivos disminuyen la capacidad de trabajo físico y la tolerancia al ejercicio. Por este motivo, el tratamiento con BB no se aconseja en individuos físicamente activos, sobre todo deportistas.

Los BB con acción vasodilatadora muestran menos efectos adversos sobre la tolerancia al ejercicio. Esto sobre todo ha sido evaluado en hipertensos físicamente activos tratados con nebivolol, en quienes la capacidad de trabajo físico, los niveles de lactato y el consumo de oxígeno en ejercicio submáximo y máximo no se modifican en relación a los valores pretratamiento. Tampoco se observaron modificaciones en los niveles de ácidos grasos libres, catecolaminas plasmáticas y  $\beta$  endorfinas.

Los efectos secundarios al bloqueo adrenérgico como descenso de la PA y la FC, disminución de temblores musculares y ansiedad y un efecto relajante sobre la función muscular, ha sido utilizado por deportistas para limitar los efectos del ejercicio físico extremo. Por este motivo, los BB han sido incluidos dentro del grupo de fármacos ilegales para la mayor parte de los deportes.





## Betabloqueantes y disfunción sexual

La DSE y otras alteraciones de la esfera sexual son motivos de consulta frecuente en pacientes hipertensos y uno de los efectos secundarios más frecuentemente descritos en quienes utilizan BB, en especial no cardioselectivos. Por otra parte, el conocimiento cada vez mayor entre los pacientes de este probable efecto colateral produce ansiedad y mayor DSE, reversibles con placebo.

Las posibles explicaciones fisiopatológicas se basan en que los BB disminuyen el impulso simpático central, alteran la vasodilatación de los cuerpos cavernosos y aumentan la tendencia hacia la sedación o la depresión, lo que puede ocasionar una pérdida del deseo sexual.

Los efectos de los BB con acción vasodilatadora sobre la función sexual han sido menos estudiados. Un pequeño estudio comparativo entre carvedilol y valsartan, demostró empeoramiento de la actividad sexual con el BB, en forma similar a lo señalado con atenolol. Algunos autores proponen que, por su acción en la biodisponibilidad y liberación de óxido nítrico, el nebivolol podría tener efectos beneficiosos sobre la DSE, aunque estos efectos no han sido comprobados en estudios adecuadamente diseñados a tal fin.

# EFECTOS DE LOS BETABLOQUEANTES SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON HTA NO COMPLICADA



COORDINADOR: Dr. Felipe Martínez

PARTICIPANTES: Dra. Andrea Corrales Barboza, Dra. Paula Cuffaro, Dr. Diego Martínez, Dra. Olga Beatriz Pérez, Dra. Laura Brandani.

El uso de BB en el tratamiento de las enfermedades CV data de más de 40 años. Inicialmente fueron utilizados para el tratamiento de arritmias benignas, stress y otros problemas menores aunque su posicionamiento se consolidó al publicarse consistente evidencia demostrando un claro beneficio en la disminución de la morbimortalidad en pacientes con IC.

La indicación de los BB como antihipertensivos comenzó posteriormente. En los últimos 25 años los resultados han variado desde un tal vez exagerado optimismo inicial hasta un criterio más prudente basado en la evidencia de varios metaanálisis publicados en los últimos años.

En 2012, se publicó una revisión del prestigioso grupo Cochrane incluyendo 13 ensayos clínicos aleatorizados y 97507 pacientes de los cuales 40245 recibían BB (¾ partes tomaban atenolol). Se evaluó la seguridad y eficacia de los BB sobre las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con HTA en comparación con placebo (4 estudios), diuréticos (5 estudios), CA (4 estudios) e inhibidores del SRA (3 estudios). El análisis concluyó que iniciar el tratamiento con BB conduce a una modesta reducción de enfermedades CV sin efectos significativos sobre la mortalidad. El análisis comparativo demostró que los BB son sólo moderadamente superiores al placebo y significativamente inferiores a otros antihipertensivos. Sin embargo, los autores de esta revisión señalan que la calidad de la evidencia disponible es muy baja y que los resultados requieren ser comprobados en estudios adecuadamente diseñados, no pudiendo ser generalizados a todos los BB en razón que la mayor parte de los pacientes incluidos recibían atenolol.

Un metaanálisis reciente incluyó a 145811 participantes provenientes de 21 ensayos clínicos en HTA. Los autores compararon la eficacia de los BB estratificados en atenolol vs no-atenolol, según diferentes grupos etarios. El análisis de los resultados demostró que el uso de BB en HTA está asociado con una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad CV en los pacientes más jóvenes pero no así en pacientes de mayor edad, sugiriendo que la edad podría ser un factor importante que la elección del BB.

El análisis de la evidencia disponible permite señalar las siguientes premisas en relación al efecto de los BB sobre la morbimortalidad en paciente con HTA:

- 1) Los BB son eficaces para reducir la morbilidad y mortalidad CV, principalmente en los pacientes más jóvenes.
- 2) En pacientes mayores de 60 años no se ha comprobado un efecto significativo sobre la morbimortalidad, e incluso se observa un exceso en el riesgo de sufrir un ACV en comparación con otros agentes antihipertensivos.
- 3) Actualmente no son considerados fármacos de primera línea del tratamiento en la mayoría de las guías nacionales e internacionales de HTA. Sin embargo persisten los criterios divergentes. Mientras las guías americanas ("JNC VIII") consideran que los BB no debiesen ser considerados como fármacos de primera elección en HTA no complicada, la European Society of Hypertension privilegia el concepto que considera que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo obedecen a la disminución de la PA per se. Por ello y por no haber aun gran evidencia en contra, considera a los BB como una opción de primera línea (VER TEMA 6). La posición de la SAHA coincide en gran parte con los argumentos expuestos por la ESH.
- 4) Actualmente los BB constituyen un grupo de agentes farmacológicos heterogéneos en cuanto a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca, propiedades vasodilatadoras, lipo e hidrosolubilidad. Por lo tanto el tipo de BB debe ser seleccionado de acuerdo al perfil de cada paciente (VER TEMA 1 Y TEMA 7).
- 5) En la actualidad, la evidencia mayoritaria continúa apoyando el uso de estos fármacos en pacientes hipertensos con antecedentes de IAM, IC y otras miocardiopatías.





# UBICACIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO EN LAS GUÍAS RECIENTES

COORDINADOR: Dr. Martín Salazar

PARTICIPANTES: Dr. Carlos March, Dra. Paula Cuffaro, Dr. Daniel La Greca,

Dr. Miguel Schiavone, Dr. Diego Stisman, Dra. Jorgelina Presta

A los fines de la presente revisión se han analizado las siguientes guías: Guía del Instituto Nacional de Salud Británico y Excelencia Clínica en conjunto con la Sociedad Británica de Hipertensión (NICE/BHS); Guía de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) 2011; Recomendaciones del JNC-8 (Eight Joint National Committee); Guía de la Sociedad Japonesa de Hipertensión arterial (JSH); Guía Europea ESH/ESC (Sociedad Europea de HTA y Sociedad Europea de Cardiología); Guía Canadiense del programa de educación en hipertensión (CHEP) y Guía conjunta de las Sociedades Americana e Internacional de HTA (ASH/ISH).

## HTA no complicada

En los últimos años, varios estudios han sugerido inferioridad en términos de reducción de la morbimortalidad en la HTA no complicada de los BB respecto a otros grupos de antihipertensivos de primera línea. A partir de ellos han surgido controversias entre las guías sobre si los BB debían seguir siendo considerados fármacos de primera línea en ausencia de condiciones asociadas que justifiquen su uso.

### • Guías NICE/BHS

En el año 2006 las directrices británicas, basadas en resultados del estudio ASCOT BPLA y de tres metaanálisis publicados en el año 2005 que mostraban una menor reducción de eventos CV, especialmente ACV, por vez primera no recomiendan a los BB como antihipertensivos de primera línea para la HTA no complicada. El NICE edita en el año 2011 una nueva guía en el manejo de la HTA en donde, al igual que en la actualización publicada en el 2013, no modifica las consideraciones emitidas en el 2006. Vale mencionar que el análisis no incluye a los nuevos BB con propiedades vasodilatadoras en razón de la escasa evidencia disponible con estos fármacos en pacientes con HTA no complicada.

### • Guías SAHA 2011

Al igual que recomendaciones británicas, las guías de la SAHA consideran que estos agentes no son de elección para el manejo inicial de la HTA no complicada, salvo en situaciones especiales. Asimismo, resaltan que la menor reducción de los eventos CV deriva principalmente de estudios en donde se utilizó atenolol, y que esta inferioridad no es necesariamente extrapolable a los “nuevos BB”.

### • Recomendaciones del JNC-8

Las recomendaciones fueron formuladas en base exclusivamente a datos provenientes de ensayos clínicos controlados aleatorizados, sin valorar la información proveniente de estudios observacionales, revisiones sistemáticas, ni metaanálisis.

Concluyen en que los BB no deben ser utilizados para el tratamiento de la HTA no complicada basados en la falta de evidencia suficiente en ensayos clínicos, que demuestren superioridad, o equivalencia, con CA, IECA, o ARA II, en reducción de complicaciones CV y renales.

El panel analizó también el riesgo de nuevos casos de DBT, afirmando que los BB incrementan los casos de DBT respecto a los ARA II en función de los datos del estudio LIFE.

Por último destacan que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de los nuevos BB vasodilatadores para el tratamiento de la HTA.

### • Guías JSH

Las guías de la JSH reconoce que la reducción de las complicaciones es proporcional al grado en se reduce la PA con el tratamiento, y que son cinco las familias de fármacos que han demostrado reducir la morbimortalidad en HTA (TZ, IECA, ARA 2, CA y BB). Sin embargo, advierten que la terapia con BB podría reducir en menor magnitud las complicaciones CV (principalmente ACV), además de presentar un mayor riesgo de inducir DBT, motivos por los cuales excluyen a los BB del grupo de fármacos antihipertensivos de primera línea. Aclaran que la menor protección CV, así como el riesgo metabólico, pueden ser características exclusivas del atenolol, y si bien dichas características podrían no presentarlas los nuevos BB con actividad vasodilatadora, no hay evidencia sólida para respaldar esta posibilidad.

### • Guías Europeas ESH/ESC

En su guía del año 2007, la ESH/ESC, en contraposición con las guías NICE, opinan que entre TZ, BB, IECA, ARA II y CA no existe evidencia para justificar a un agente por sobre otro en la HTA no complicada, por lo que los BB deben seguir siendo considerados agentes de primera línea. Los argumentos que justifican dicha postura son: 1) los principales beneficios en términos de reducción de los episodios CV otorgados por el tratamiento antihipertensivo se deben a la disminución de la PA, 2) las pequeñas diferencias en la incidencia de morbimortalidad CV entre estos grupos observada en algunos estudios son producto de no haber conseguido reducir la PA en un mismo grado. La 3° edición de la guías ESC/ESH publicada en el año 2013 sostiene los argumentos de las recomendaciones anteriores, y realizan una serie de consideraciones adicionales sobre el uso de BB en HTA: 1) insisten en que las diferencias encontradas entre fármacos en algunos metaanálisis y revisiones se deben principalmente a sesgos de selección de los mismos; 2) los metaanálisis considerados de mayor importancia por los autores de la guía, no muestran diferencias clínicas relevantes entre las distintas clases de fármacos; 3) reconocen una ligera inferioridad en la reducción de ACV vinculada con una menor reducción de la PA central pero sin diferencias en términos de mortalidad, 4) los BB son muy eficaces para reducir EC; 5) reconocen una menor regresión de daño de órgano subclínico (HVI, EIM carotideo, etc.) y efectos adversos metabólicos (ligero incremento de peso e insulinorresistencia). Sin embargo, mantienen a los BB como agentes antihipertensivos de primera línea.

### • Guías CHEP

En el año 2006 la guía canadiense plantea firmemente el concepto de que en el individuo con HTA no complicada los beneficios dependen principalmente de la magnitud del descenso de la PA. Respecto a los BB destacan que el metaanálisis en el cual se observó una menor reducción del ACV con el uso de los BB respecto a los otros antihipertensivos tiene heterogeneidad de los resultados y la influencia de ensayos clínicos en donde la edad media de los pacientes era mayor a 60 años no observándose inferioridad en pacientes menores de dicha edad. Además, no se observaron diferencias en términos de IAM ni mortalidad. Basados en estos datos los autores continúan recomendando a los BB como tratamiento de la HTA no complicada en el menor de 60 años. En los años posteriores, y hasta la reciente actualización publicada en el 2015, no han modificado tal recomendación.

### • Guías ASH/ISH

En esta guía conjunta, los BB no son considerados como agentes antihipertensivos de primera línea de la HTA no complicada. Sin embargo, basan sus recomendaciones en sólo 25 citas bibliográficas y no se detalla el nivel de evidencia científica, ni el grado de recomendación. Estas limitaciones, determinan que este documento no constituya un elemento para el análisis crítico de aspectos que presentan controversia.

## 2 Situaciones especiales asociadas a HTA en donde se recomienda la utilización de BB

Existe absoluto consenso en las guías que ante la presencia de IC con deterioro de la función sistólica y/o EC los BB son agentes de primera elección en el tratamiento antihipertensivo, debido a los claros beneficios que otorga en términos de morbimortalidad total y CV. Por otra parte, todas las guías acuerdan en el uso preferencial de los BB ante la presencia de fibrilación auricular y aneurisma de aorta. La guía de la SAHA además, señala que podrían resultar útiles en hipertensos con migraña, hipertiroidismo, estados hiperquinéticos, taquicardia aún en ausencia de arritmias significativas y en HTA en el embarazo. La utilidad de los BB para el tratamiento de la HTA en la mujer joven en edad fértil es destacada por la guía británica. La guía japonesa agrega la utilidad en hipertensos con renina elevada.

## 3 Situaciones especiales asociadas a HTA en donde está especialmente desaconsejado la utilización de BB

### • HTA sistólica aislada. Ancianos.

Existe consenso general en no recomendar el uso de BB en pacientes con HTA sistólica aislada, principalmente





mayores de 60 años. Aunque la guía europea plantean que la edad no es un elemento a considerar en la elección de un agente antihipertensivo, reconocen que en el anciano es particularmente frecuente la HTA sistólica aislada, y en esa situación recomiendan el uso de TZ y/o CA. Las directrices canadienses desaconsejan el uso de BB en todos los hipertensos mayores de 60 años, y con mayor énfasis en pacientes con HTA sistólica aislada. Finalmente, la guía japonesa a partir de los resultados en el subgrupo de mayores de 55 años con HTA sistólica aislada del estudio LIFE, sugieren no utilizar BB para la HTA no complicada del anciano, se trate de HTA sistodiastólica o sistólica aislada.

#### • **Hipertrofia ventricular izquierda**

Las guías europeas, japonesas, canadienses, y argentinas destinan un apartado especial para referirse al manejo de la HTA en pacientes con HVI, existiendo consenso entre ellas en desaconsejar fuertemente la utilización de BB como agente antihipertensivo en este contexto. Dicha recomendación se basan fundamentalmente en una serie de ensayos clínicos (principalmente el LIFE), donde los BB reducen en menor medida los eventos CV respecto a otros fármacos. Adicionalmente las guías japonesas y europeas destacan dos metaanálisis que evidencian una menor regresión de la HVI con el tratamiento antihipertensivo con BB respecto al bloqueo del SRA y los CA.

#### • **Insulinorresistencia. Diabetes tipo 2. Síndrome metabólico. Obesidad. Dislipemia aterogénica.**

Debido a la reducción de la sensibilidad a la insulina que ocasionan los BB clásicos, mayor cuando se asocian a diuréticos, existe unanimidad en no recomendar el uso de BB como agentes antihipertensivos en pacientes con HTA asociada a condiciones clínicas con insulinorresistencia tales como intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal, síndrome metabólico y/o DBT tipo 2. En relación a esta recomendación es necesario aclarar que se desconoce el impacto en términos de morbilidad del incremento de la insulinorresistencia ocasionada por los BB clásicos y que los nuevos BB con actividad vasodilatadora no presentarían este efecto metabólico negativo. Más allá de estas dos consideraciones, ninguna de las directrices aquí analizadas justifica el uso de los BB como antihipertensivo en el marco de situaciones de insulinorresistencia salvo que exista una indicación precisa (EC, IC, etc.) coexistente.

En un paciente con HTA y dislipemia, las guías japonesas y europeas sugieren que los BB no son recomendables. Por el contrario las directrices canadienses consideran que la dislipemia no condiciona la elección del agente antihipertensivo.

## 4 Tratamiento combinado

Las directrices ESH/ESC destacan que en la HTA no complicada la combinación de un BB con cualquiera de las 4 drogas de primera línea no se prefiere, ya que presenta desventajas en comparación con un régimen combinado sin BB. La combinación de un BB con una TZ es un régimen antihipertensivo es menos eficaz que combinar CA más IECA, y aumenta sustancialmente el riesgo de insulinorresistencia; con IECA, ARA II, o CA dihidropiridínicos tienen menor eficacia. Las guías japonesas también recomiendan utilizar combinaciones sin BB. Por el contrario, la guía canadiense considera útil un régimen antihipertensivo combinado que incluya un BB y, a diferencia de las directrices japonesas y europeas, considera que esta combinación no ofrece claras desventajas respecto al resto de las combinaciones posibles.

## 5 Contraindicaciones

Las guías japonesas y europeas describen las contraindicaciones para la terapia con BB, coincidiendo en considerar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad arterial periférica no severa como contraindicaciones relativas para el uso de BB. Por el contrario, el asma bronquial, el bloqueo auriculo-ventricular de alto grado, y la enfermedad arterial periférica severa constituyen contraindicaciones absolutas.

# POSICION DE LOS NUEVOS BETABLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO: BISOPROLOL, CARVEDILOL, LABETALOL Y NEBIVOLOL. COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS CON BETABLOQUEANTES: ¿CUÁLES Y POR QUÉ?



COORDINADOR: Dr. Alberto S. Villamil

PARTICIPANTES: Dra. Judith M. Zilberman; Dra. Mónica G. Díaz; Dra. Fabiana Calabria, Dr. Alejandro Delucchi; Dr. Miguel Schiavone

Desde la publicación del primer reporte del Joint National Committee (JNC I), los BB fueron reconocidos como valiosos fármacos para disminuir la PA y reducir la morbimortalidad CV en HTA. Sin embargo, en los últimos tiempos, el uso de estas drogas en el tratamiento de la HTA ha sido cuestionado. Se discute la menor habilidad de estas drogas para prevenir el ACV, eventos y muerte CV y menor efectividad para regresar la HVI con respecto a otros fármacos antihipertensivos, particularmente en sujetos mayores de 65 años. Una de las razones postuladas por la cual los BB podrían proveer una menor protección CV es su menor efectividad para bajar la presión aórtica central con respecto a otros fármacos.

La mayor parte de las críticas se centran en los BB tradicionales, particularmente atenolol, porque estos fármacos pueden inducir aumento de peso, producir alteraciones en el metabolismo lipídico y, en comparación con otros antihipertensivos, aumentar la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus. Además los BB pueden producir variados efectos adversos incluyendo astenia, adinamia, broncoespasmo (BB no selectivos), disfunción sexual, frialdad de miembros inferiores y trastornos del sueño.

El **carvedilol** es un inhibidor de los receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  (pre y post-sinápticos) y  $\alpha_1$ , que también induce un “up-regulation” de los receptores cardíacos muscarínicos M2 y posee efectos antioxidantes. En un metaanálisis publicado recientemente, comparando distintos BB (carvedilol, atenolol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol), el carvedilol demostró ser capaz de una mayor reducción en la mortalidad de pacientes con IC sistólica. Otros estudios similares, sin embargo, no mostraron diferencias significativas entre diferentes BB. El carvedilol es el BB más respaldado por la evidencia para ser recomendado en pacientes con HTA asociada a IC o disfunción ventricular izquierda.

El **nebivolol** es un inhibidor altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$ , con propiedades vasodilatadoras secundarias a sus efectos sobre la producción y liberación del óxido nítrico endotelial. Los efectos hemodinámicos secundarios a esta propiedad, como la reducción de la resistencia vascular periférica y el incremento de la descarga sistólica, pueden beneficiar a los pacientes con IC. Si bien hay estudios que demuestran la utilidad del nebivolol en pacientes con IC, hay pocos datos sobre reducción de eventos CV en grandes cohortes de pacientes con EC o HTA no complicada. Por lo tanto el nebivolol, aún con menor evidencia que el carvedilol, estaría recomendado también en pacientes con HTA asociada a IC o disfunción ventricular izquierda.

El **bisoprolol** es un BB cardioselectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca ni propiedades estabilizantes de membrana. Al igual que los fármacos nombrados en los párrafos previos, su mayor utilidad se ha demostrado en pacientes con IC por lo que su uso en HTA estará recomendado en pacientes con IC asociada.

El **labetalol** es un BB no selectivo con un bloqueo adicional de la actividad de los receptores  $\alpha_1$  y con un efecto no significativo sobre la FC y el gasto cardíaco. Puede utilizarse en el período preoperatorio del feocromocitoma y es una opción terapéutica en la HTA inducida por el embarazo.

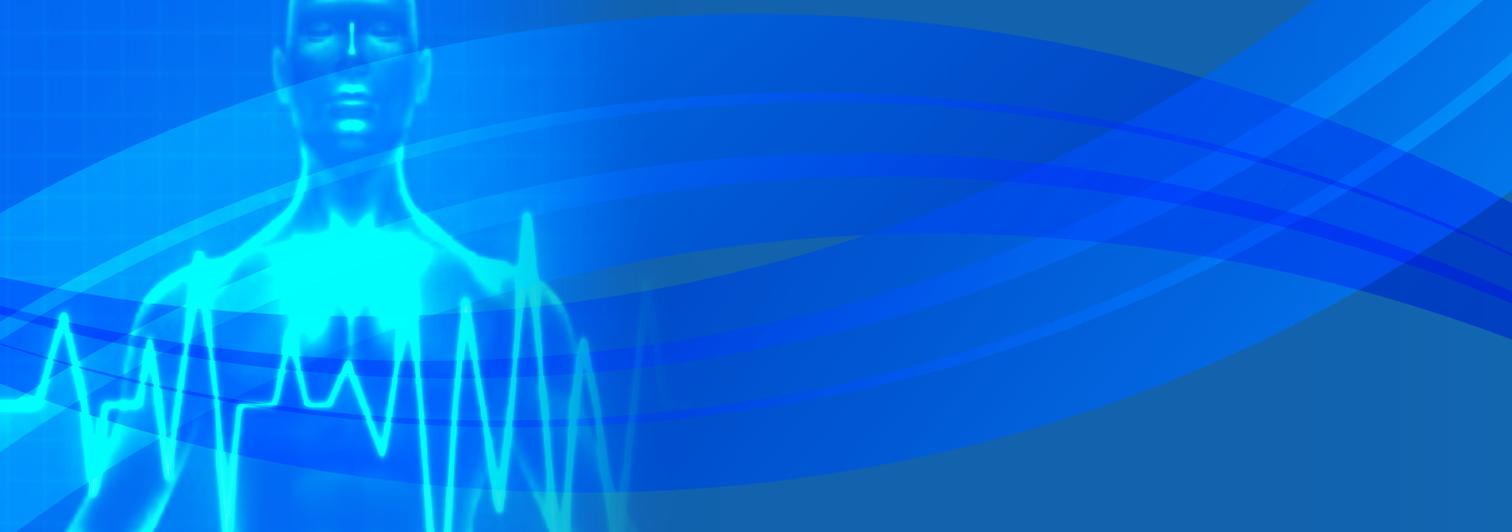
Un estudio local mostró una mayor persistencia en el tratamiento antihipertensivo cuando se utilizaron BB modernos en relación a los clásicos. No obstante, aunque los BB con acción vasodilatadora han demostrado efectos metabólicos neutros, similares a los de otros grupos de fármacos, la ausencia de datos consistentes de su efecto sobre la morbimortalidad CV en hipertensos no complicados no permite que sean clasificados de manera distinta al resto de los BB.

## Combinaciones farmacológicas con betabloqueantes: ¿cuáles y por qué?

Si bien hoy las guías internacionales permiten iniciar el tratamiento farmacológico con monoterapia, una gran proporción de pacientes hipertensos requerirá de la combinación de 2 o más fármacos para lograr el control de su PA, ya sea desde el inicio o luego de un tiempo de tratamiento.

La elección de combinaciones farmacológicas dependerá principalmente de los valores de PA iniciales del paciente, la presencia de compromiso de órganos blanco y las comorbilidades o factores de riesgo asociados. La mayoría de los pacientes diabéticos o con diferentes grados de compromiso renal requerirán dos o más fármacos para alcanzar los objetivos terapéuticos. La utilización de combinaciones farmacológicas con drogas que tengan mecanismos de acción diferentes pero complementa-





rios permite el adecuado control de un mayor número de pacientes, y con frecuencia estas combinaciones disminuyen los efectos colaterales de los fármacos ya que pueden ser usadas en dosis menores que cuando se utilizan como monoterapia. Adicionalmente, en algunos casos uno de los componentes de la asociación disminuye efectos adversos de la otra droga (p. ej., los IECA reducen la incidencia de hipokalemia por TZ y reducen los edemas causados por las dihidropiridinas). Las combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos facilitan el cumplimiento terapéutico y aún más cuando se combinan en un único comprimido.

Estudios recientes avalan la utilización en primera instancia de combinaciones que incluyan bloqueantes del SRA con CA dihidropiridínicos o bien con TZ.

Los BB han sido combinados con TZ desde hace muchos años, demostrando eficacia antihipertensiva, aunque con el inconveniente de acentuar los efectos metabólicos adversos por lo que no se recomienda esta combinación en pacientes con síndrome metabólico o bien con dislipidemia o diabetes. En pacientes coronarios crónicos estables, la combinación de BB con CA dihidropiridínicos ha demostrado reducir la angina de pecho con mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

Si bien se ha documentado que en nuestro país la combinación de drogas que actúan en el SRA (IECA o ARA II) con BB es muy popular, no existe evidencia que la avale ni una justificación teórica que la sostenga, ya que no son grupos de fármacos con acciones complementarias y ninguna de ellas reduce los efectos adversos de las otras. En concordancia, las guías locales aceptan esta combinación pero no la recomiendan.

# BETABLOQUEANTES EN POBLACIONES ESPECIALES: JOVENES, EMBARAZO, ANCIANOS, HTA RESISTENTE, NEFRÓPATAS, DIABÉTICOS



COORDINADOR: Dr. Marcos Marín

PARTICIPANTES: Dr. Alejandro Delucchi, Dra. Daniela Cianfagna, Dr. Marcelo Orias, Dra. Olga B. Pérez, Dra. Judith Zilberman.

Si bien la utilización de BB como drogas de primera elección en hipertensos no complicados es un tema controvertido, en determinadas poblaciones especiales podrían resultar útiles mientras que en otras no estarían recomendados.

## Jóvenes

La probable utilidad de los BB en pacientes jóvenes está avalada por fundamentos fisiopatológicos y conceptos teóricos. El aumento de la FC se relaciona con un incremento de eventos CV. En el estudio Framingham la FC fue predictor de muerte CV y total tanto en mayores como en menores de 65 años. El aumento de FC puede ser un marcador de hiperactividad simpática y por ende se relaciona con aterogénesis, estrés de cizallamiento, rigidez arterial y arritmias ventriculares. En jóvenes hipertensos, Julius demostró un aumento del gasto cardiaco secundario a una mayor FC, circulación hiperdinámica y baja presión de pulso. Aunque la práctica clínica ha establecido el uso de BB en estos individuos, las principales Guías nacionales e internacionales no recomiendan su utilización en pacientes jóvenes. La mayoría de los ensayos clínicos no incluyen pacientes jóvenes lo que limita la evidencia disponible en esta población. El estudio de Deary y col., incluyó pacientes de 28 a 55 años comparando los efectos de cinco drogas antihipertensivas. En este estudio de diseño cruzado, el bisoprolol y el lisinopril fueron superiores a amlodipina, doxazosina y bendroflumetazida. Tomando en cuenta las consideraciones previas, podemos concluir que, en el caso que se decida iniciar tratamiento con fármacos, los BB con acción vasodilatadora serían una opción en aquellos pacientes jóvenes con HTA asociada a hiperdinamia.

## Embarazo

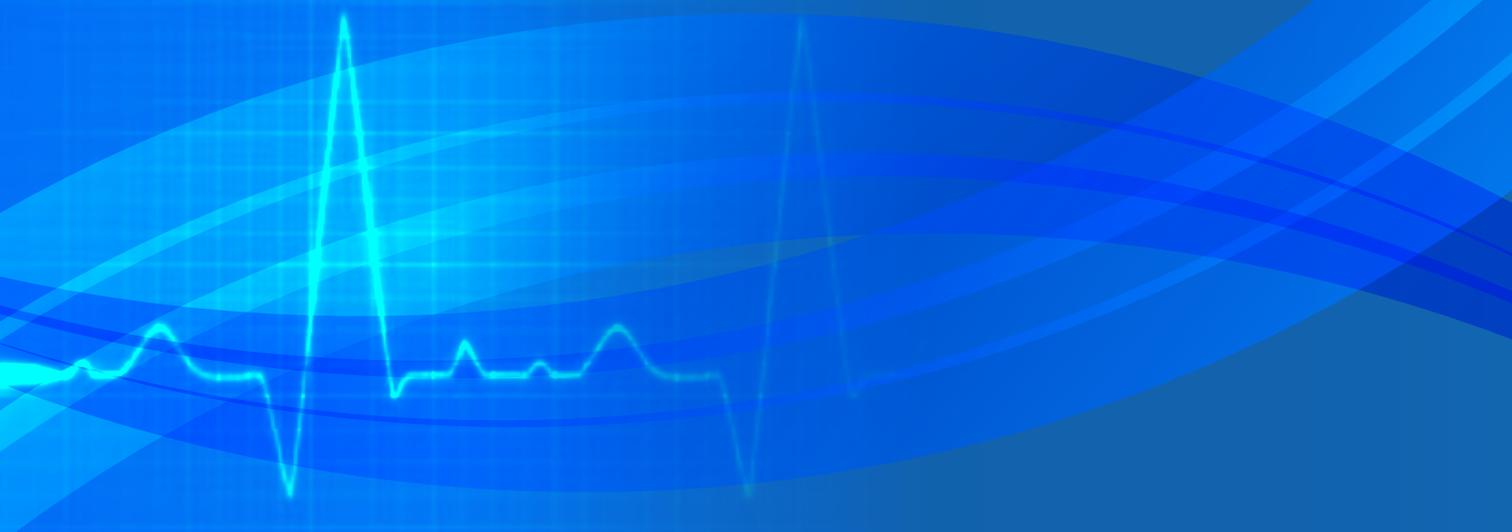
Ante la ausencia de estudios clínicos randomizados las recomendaciones terapéuticas en la HTA inducida por el embarazo sólo pueden ser guiadas por la opinión de expertos. La alfa metildopa, nifedipina y el labetalol son considerados los fármacos antihipertensivos de uso preferencial en el embarazo. En estudios pequeños, el atenolol fue relacionado con retardo de crecimiento intrauterino, recién nacidos con bajo peso y bradicardia fetal. Estos efectos perjudiciales no se presentan con el labetalol. Actualmente, el labetalol es el único miembro de la familia de los BB aconsejado en el tratamiento de la embarazada hipertensa. Aunque esta recomendación no está discutida, una observación reciente sugiere que el uso del labetalol durante el embarazo podría asociarse a mayor tasa de hospitalización durante la infancia por síndrome de distress respiratorio, sepsis y convulsiones. Existen reportes de hipoglucemia neonatal solo con dosis altas de este fármaco. Se ha demostrado su efectividad en la HTA severa tanto por vía oral o parenteral. Por su baja probabilidad de producir hipotensión ha suplantado a la hidralazina en las emergencias hipertensivas asociadas al embarazo. El objetivo terapéutico de PA en embarazadas hipertensas es controvertido. El estudio CHIPS, recientemente publicado, demostró que niveles más bajos de PA diastólica (85 vs 100 mmHg) en la madre tuvieron mejores resultados en el neonato. En el estudio se incluyeron tanto mujeres con HTA previa como hipertensas gestacionales. La mayoría de las pacientes estuvieron medicadas con alfa metildopa y labetalol.

## Ancianos

Los beneficios de reducir la PA en ancianos, medida como disminución de la morbimortalidad CV, son incontestables. Este efecto fue observado en estudios que han utilizado diferentes familias de antihipertensivos, incluyendo BB. Un metaanálisis reciente demostró que no hay diferencias entre los distintos antihipertensivos cuando fueron comparados pacientes hipertensos jóvenes con ancianos. Las últimas guías europeas de HTA, respaldándose en un metaanálisis que incluyó 147 estudios randomizados, sostienen que los BB pueden ser elegidos, al igual que cualquier otra familia de fármacos, como primera opción en el tratamiento de la HTA, sin diferenciar entre jóvenes y ancianos.

Con el aumento de la edad se produce un incremento paralelo de la incidencia de IC y EC. En ambas entidades los BB resultan una importante arma terapéutica. El uso de atenolol y eventualmente metoprolol han probado sus efectividad en pacientes con EC mientras que los miembros más modernos de la familia, los BB con acción vasodilatadora como el carvedilol y el nebivolol resultan alternativas útiles en pacientes con HTA e IC. Tal como ocurre en pacientes más jóvenes, se requieren más





estudios con los BB vasodilatadores en HTA no complicada en ancianos para apoyar su uso como primera línea del tratamiento. En resumen, aun cuando los BB no se encuentran formalmente contraindicados en población añosa, se recomienda su utilización cuidadosa en este grupo de pacientes.

### HTA resistente

La HTA resistente se define como la falla en lograr el objetivo de PA a pesar del uso de por lo menos tres fármacos antihipertensivos de diferentes clases a dosis optima incluyendo un diurético. La activación simpática ha sido señalada como uno de los probables mecanismos fisiopatológicos, la utilización de BB es una opción en este sentido. Debido a la escasez de estudios randomizados en HTA resistente el enfoque terapéutico debe basarse en datos observacionales y razonamientos fisiopatológicos. El tratamiento convencional sería una combinación de cuatro tipos de fármacos que incluya un antialdosterónico. Los BB podría ser la cuarta droga de elección si mediante las mediciones hemodinámicas se demuestra aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia periférica o bien si la actividad de renina plasmática se encuentra elevada.

El estudio PATHWAY-2 recientemente publicado es el primer estudio en HTA resistente que compara el uso de espironolactona en dosis de 25-50mg/día frente a otras dos drogas que actúan sobre mecanismos fisiopatológicos diferentes: doxazosina, bloqueante  $\alpha I$ , que reduce la resistencia periférica y bisoprolol, bloqueante  $\beta I$  selectivo, que reduce el gasto cardíaco además de inhibir la liberación de renina. La espironolactona demostró ser la más efectiva en reducir y controlar la PA en este grupo de pacientes y más aún en aquellos que tienen renina baja, reflejando el exceso de volumen subyacente a pesar del tratamiento diurético. Según esta nueva evidencia los BB debiesen ser considerados como alternativa en aquellos pacientes intolerantes o que tienen contraindicado el uso de espironolactona.

### Nefrópatas

Desde el punto de vista fisiopatológico, en la enfermedad renal se da una activación potenciada del sistema simpático y del SRA. Las terminaciones nerviosas del SNS estimulan la liberación de renina y a su vez la angiotensina II puede activar al SNS en forma central, facilitando la neurotransmisión adrenérgica a nivel periférico. En el paciente con ERC, la meta de PA debe lograrse con drogas que cumplan el objetivo de disminuir la tasa de declinación de la función renal y la proteinuria. Distintos estudios randomizados han demostrado claramente que las drogas que bloquean el SRA son las efectivas para prevenir y reducir la proteinuria en nefropatías diabéticas y no diabéticas. Estudios experimentales y clínicos han documentado efectos protectores de los BB en la ERC. Sin embargo, la evidencia aún no es contundente para considerarlos como droga de primera elección en esta patología, salvo ante la presencia concomitante de IC. Si bien en la ERC la combinación de bloqueantes del SRA con diuréticos o CA es más efectiva para alcanzar los objetivos terapéuticos, frecuentemente es necesario utilizar tres o más fármacos antihipertensivos para lograr la meta de PA. En esta instancia la utilización de BB es una alternativa viable. Un reciente estudio randomizado en pacientes en hemodiálisis con HVI demostró superioridad del atenolol sobre lisinopril en eventos CV y hospitalizaciones.

### Diabéticos

En los pacientes con diabetes hay una preferencia por el uso de los fármacos más modernos (IECA, ARA II, CA) frente a los clásicos (diuréticos y BB) ya que han demostrado tener beneficios adicionales tanto en nefro como en cardioprotección (regresión de proteinuria e HVI).

La utilización de BB tradicionales como atenolol puede, sobre todo en diabéticos I, enmascarar hipoglucemias al inhibir el sistema catecolaminérgico, y ocasionar efectos negativos sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, por lo que su uso no es preferente a menos que exista EC o IC asociadas. El estudio GEMINI mostró que tanto el carvedilol como el metoprolol como segundo escalón luego de la inhibición del SRA son efectivos para el control de la PA en pacientes diabéticos, y que el carvedilol se asoció a menor alteración en el control glucémico.

# ROL ACTUAL DE LOS BETABLOQUEANTES EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. CONCLUSIONES FINALES



- En una primera parte se describen los distintos BB, con especial énfasis en aquellos disponibles en Argentina, con sus características distintivas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Con pocas excepciones, estas características modifican poco el efecto antihipertensivo mismo, aunque son una guía útil para personalizar la elección.
- Son drogas eficaces en reducción de daño de órganos blanco en HTA en comparación con placebo. Sin embargo, al ser comparados con fármacos con otros mecanismos de acción, los resultados no son tan contundentes. Dos ejemplos son los efectos comparativos con bloqueantes del SRA en regresión de la HVI y protección renal.
- Se analizaron en detalle los nuevos BB, con sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas especiales. Es probable que estos fármacos tengan un mayor poder preventivo, pero la falta de suficientes estudios en HTA no complicada, impiden poder recomendar su uso en forma generalizada.
- Existen pocas evidencias de estudios comparativos entre diferentes BB con un número suficiente de pacientes, que demuestren diferencias sustanciales sobre morbimortalidad CV y cerebrovascular en hipertensos no complicados. Sin embargo, los BB con acciones vasodilatadoras han demostrado efectos favorables sobre el daño de órganos blanco en comparación con los BB tradicionales.
- Los BB han sido utilizados en innumerable cantidad de pacientes desde su aparición. A pesar de los efectos adversos habitualmente descritos con su utilización, en la mayoría de los casos han sido bien tolerados. En comparación con los BB tradicionales, los fármacos más modernos del grupo han mostrado una menor incidencia de efectos adversos y un mejor perfil metabólico.
- En caso de requerirse su uso en combinaciones para el tratamiento de la HTA, deben privilegiarse su indicación junto a drogas de mecanismo de acción distinto, evitando las combinaciones con fármacos que pueden aumentar los trastornos metabólicos (Ej.: diuréticos).
- La revisión de guías de distintos países muestra que en general no son considerados fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA no complicada. Sin embargo persisten los criterios divergentes. Por ejemplo, la European Society of Hypertension privilegia el concepto de que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo obedecen a la disminución de la PA per se. Por ello y por no haber aun gran evidencia en contra, considera a los BB como una opción de primera línea (idea compartida por los expertos argentinos que elaboraron las Guías SAHA, que tomo en cuenta además, la situación del sistema de salud argentino). Al momento la evidencia mayoritaria continúa apoyando el uso de estos fármacos como elección en pacientes hipertensos especiales, con antecedentes de IAM, EC, IC, algunas arritmias y miocardiopatías.
- Poblaciones Especiales:
  - **Jóvenes:** aunque durante mucho tiempo los BB han sido considerados como fármacos de elección en esta población, sobre todo en pacientes hiperquinéticos, la evidencia disponible no avala esta indicación.
  - **Hipertensión gestacional:** el labetalol ha demostrado eficacia y seguridad, por lo que es el BB de elección en la HTA durante el embarazo.
  - **Ancianos:** aunque una parte de la evidencia sugiere un menor efecto preventivo de ACV con BB, la misma no es contundente en relación a otros eventos CV. De esta manera los BB pueden ser considerados para el tratamiento de la HTA en esta población, principalmente en presencia de EC y/o IC, entidades cuya prevalencia es mayor en pacientes añosos.
  - **HTA Resistente:** el agregado de BB puede ser una alternativa útil, sobre todo si se demuestra un patrón hemodinámico de tipo hiperdinámico.
  - **Nefrópatas:** la evidencia no es contundente para considerarlos como fármacos de primera elección, salvo ante la presencia concomitante de IC y/o EC.
  - **Diabéticos:** los BB no son drogas de elección en pacientes diabéticos, en parte por sus efectos metabólicos (en el caso de los BB tradicionales) y en parte por sus escasos efectos nefroprotectores. En presencia de EC o IC se preferirán aquellos BB que producen menores alteraciones metabólicas.
- La utilización de BB (en especial referencia a los BB tradicionales como atenolol) puede depender también de situaciones socioeconómicas particulares. Aún con las salvedades señaladas en el desarrollo de este documento, los BB pueden ser antihipertensivos útiles en poblaciones de bajos recursos en los que el objetivo terapéutico principal sea el descenso tensional.



# BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:353-360
- Aoka Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Heterogeneity of hemodynamic parameters in untreated primary hypertension, and individualization of antihypertensive therapy based on noninvasive hemodynamic measurements. *Clin Exp Hypertens* 2013;35:61-66
- Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1152-1161
- Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of  $\beta$ -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:227-234
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236
- Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-572
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-1262
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482-1489
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-1123
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55
- Cooper-De Hoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular therapies and associated glucose homeostasis: implications across the dysglycemia continuum. *J Am Coll Cardiol* 2009;53 (5 suppl):s28-34
- Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008;117:2691-2704
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al; 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
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906
- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-568
- Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock SF, Foo RS, Brown MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2002;20:771-777
- Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating  $\beta$ -blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:52-59
- Degirmenci H, Açikel M, Bakirci EM, Duman H, Demirelli S, Tas H et al. Comparison of effects of nebivolol, carvedilol and irbesartan on left ventricular hypertrophy associated with hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:630-637
- DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E et al.  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart* 2015;2:e000230
- Fergus IV, Connell KL, Ferdinand KC. A Comparison of Vasodilating and Non-vasodilating Beta-Blockers and Their Effects on Cardiometabolic Risk. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17:38
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225
- Frishman WH.  $\beta$ -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18:310-319
- Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el Diagnóstico, Estudio, Tratamiento y Seguimiento de la Hipertensión Arterial. En: [http://saha.org.ar/1/pdf/GUIA\\_SAHA\\_VERSION\\_COMPLETA.pdf](http://saha.org.ar/1/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf)
- Hung OY, Molony D, Corban MT, Rasoul-Arzrumly E, Maynard C, Eshtehardi P et al. Comprehensive Assessment of Coronary Plaque Progression With Advanced Intravascular Imaging, Physiological Measures, and Wall Shear Stress: A Pilot Double-Blinded Randomized Controlled Clinical Trial of Nebivolol Versus Atenolol in Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1). pii: e002764
- Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guidelines (CG 127). En: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520
- Kampus P, Sereg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122-1128
- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174:1737-1742
- Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:74-82
- Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A "patient-tailored" treatment of hypertension with use of impedance cardiography: a randomized, prospective and controlled trial. *Med Sci Monit* 2013;19:242-250
- Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30(5 Suppl):S47-S53
- Laroche P, Tobe SW, Lacourcière Y.  $\beta$ -Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can J Cardiol* 2014;30(5 Suppl):S16-S22
- 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
- Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:307-322
- Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073-1082

- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-1362
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4:105-145
- Mancía 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
- Marin M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Alfie J, Páez O y cols. Registro Nacional de hipertensión Arterial. Conocimiento, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:121-129
- Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706-2715
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-1907
- Nicolai MP, Liem SS, Both S, Pelger RC, Putter H, Schlij MJ et al. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Neth Heart J* 2014;22:11-19
- Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancía G et al; European Society of Hypertension. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603-610
- Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of  $\beta$ -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* 2014;30(5 Suppl):S9-S15
- Pucci G, Ranalli MG, Battista F, Schillaci G. Effects of  $\beta$ -Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension* 2016;67:316-324
- Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010;106:1819-1825
- Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 11-33
- Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O et al; Latin America Expert Group. Latin American guidelines on hypertension. *Latin American Expert Group. J Hypertens* 2009;27:905-922
- Sander GE, Giles TD. Thiazide diuretics and  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension in diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:296-300
- Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM* 2006;99:431-436
- Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250-254
- Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M et al ; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014;37:253-390
- Smith RD, Levy P, Ferrario CM; Consideration of Noninvasive Hemodynamic Monitoring to Target Reduction of Blood Pressure Levels Study Group. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension* 2006;47:771-777
- Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2006;81:796-806
- Tomiyama H, Yamashina A. Beta-Blockers in the Management of Hypertension and/or Chronic Kidney Disease. *Int J Hypertens* 2014; 2014:919256.
- Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8: 35-44
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3-15
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225
- Williams B, Lacy PS; CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:705-713
- Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002003
- Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:124-128
- Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology* 2013; 81:896-903
- Ylarri EM, Díaz A, Lipszyc F. Antagonistas del sistema nervioso simpático. En: Esper R, Kotliar C. Tratado de mecánica vascular e hipertensión arterial; Capítulo 86, Páginas 761-779; Editorial Inter-Médica 2010.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo irrestricto de Gador para la publicación y distribución en la comunidad médica de este documento

FILTEN<sup>®</sup> LP. Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada. Venta bajo receta. Industria Argentina. COMPOSICION: Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada contiene: carvedilol 10, 20, 40 y 80 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA). INDICACIONES: Hipertensión arterial leve y moderada. Angina de pecho estable. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: FILTEN<sup>®</sup> LP se encuentra disponible para su administración por vía oral en una dosis única diaria como cápsulas con microgránulos de liberación controlada que contienen 10, 20, 40 u 80 mg de carvedilol fosfato. Se recomienda tomar FILTEN<sup>®</sup> LP una vez al día, por la mañana con alimentos. FILTEN<sup>®</sup> LP debe tomarse entero sin triturarse, masticarse o dividirse. Se recomienda comenzar con dosis bajas y luego evaluar titulación. Los pacientes que se encuentran recibiendo carvedilol (liberación inmediata) podrán cambiar a FILTEN<sup>®</sup> LP en base al siguiente esquema: - 6,25 mg diarios (3,125 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 10 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN<sup>®</sup> LP - 12,5 mg diarios (6,25 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 20 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN<sup>®</sup> LP - 25 mg diarios (12,5 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 40 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN<sup>®</sup> LP - 50 mg diarios (25 mg en 2 tomas diarias) de carvedilol de liberación inmediata (IR) = 80 mg diarios (en 1 toma única diaria) de cápsulas de FILTEN<sup>®</sup> LP. Administración alternativa: las cápsulas pueden abrirse cuidadosamente y esparcir los gránulos en una cucharada de puré de manzana. El puré de manzana debe estar tibio para evitar afectar las propiedades de liberación modificada de esta formulación. La mezcla del fármaco y el puré de manzana deben consumirse inmediatamente por completo. No se ha evaluado la absorción de los gránulos esparcidos en otros alimentos. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a los componentes de FILTEN<sup>®</sup> LP, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado, bradicardia severa (menos de 45-50 lat/min), hipotensión severa (PAS < 85 mmHg), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV-NYHA) que requieran inotrópicos endovenosos, shock cardiogénico, enfermedad del nódulo sinusal, asma bronquial, enfermedades respiratorias crónicas obstructivas, insuficiencia hepática severa, rinitis alérgica, metabolizadores lentos (del tipo debrisoquina y metilfenitoína), infarto agudo de miocardio complicado, acidosis metabólica, edema de glotis, cor pulmonare, administración concomitante con inhibidores de la MAO (con la excepción de Inhibidores de la MAO B). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES. Discontinúa el tratamiento: en forma gradual durante un período de 2 semanas para evitar complicaciones secundarias a un fenómeno de rebote. Insuficiencia cardíaca: se recomienda especial precaución y control de la insuficiencia cardíaca con digitálicos, diuréticos e IECA, antes de comenzar a utilizar carvedilol. Si ocurriera un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante la titulación de la dosis se debe evaluar la suspensión del tratamiento con carvedilol hasta lograr la estabilización del cuadro. Tanto los digitálicos como el carvedilol retardan la conducción auriculoventricular. Angina de Prinzmetal: las sustancias con actividad adrenérgica no selectiva pueden provocar dolores torácicos en los pacientes con angina de Prinzmetal. Si bien este evento no ha sido reportado con el uso de carvedilol, se recomienda especial precaución en estos casos. Enfermedad arterial periférica: el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes podría agravar los síntomas de vasculopatía periférica. No se recomienda administrar carvedilol a pacientes con trastornos terminales de la circulación periférica. En pacientes con claudicación intermitente o con síndrome de Raynaud pueden agravarse los síntomas. Diabetes Mellitus: en los pacientes hipertensos con diabetes mellitus no-insulinodependiente el carvedilol no tuvo ningún efecto sobre la glucemia en ayunas, sobre la glucemia posprandial ni sobre la hemoglobina glicosilada HbA1c. No se necesita modificar la posología de los antihipertensivos. Debido a las propiedades  $\beta$ -bloqueantes de la sustancia activa no se puede excluir la aparición de una diabetes mellitus latente, empeoramiento de una diabetes manifiesta o incluso una inhibición de la regulación antihipoglucémica. Hipotensión y bradicardia: especialmente al inicio del tratamiento o con la titulación de la dosis. La dosis de FILTEN<sup>®</sup> LP debe ser reducida ante la presencia de bradicardia. Broncoespasmo: carvedilol puede ser utilizado con cautela en los pacientes que no responden al tratamiento con otros antihipertensivos o que no los toleran. En estos casos, se debe utilizar la dosis eficaz más baja para poder reducir la inhibición de agonistas  $\beta$ -endógenos y exógenos. Insuficiencia renal: en algunos pacientes se ha observado deterioro de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar este deterioro son: pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y PAS < 100 mmHg, pacientes con compromiso isquémico coronario y periférico y en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal. Las alteraciones renales observadas con el uso de carvedilol desaparecieron con la suspensión del tratamiento. Hipertiroidismo: los  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar signos de hipertiroidismo como la taquicardia. La interrupción brusca del bloqueo  $\beta$ -adrenérgico puede exacerbar los síntomas de hipertiroidismo. Feocromocitoma: dado que no hay antecedentes del uso de carvedilol en estos pacientes, debe ser administrado con precaución en pacientes con feocromocitoma. Reacciones anafilácticas: al igual que con otros  $\beta$ -bloqueantes, existe mayor riesgo de sensibilidad frente a alérgenos o de presentar reacciones anafilácticas con el uso de carvedilol. Insuficiencia hepática: el carvedilol es metabolizado ampliamente en el hígado, por lo que la dosis debe ser ajustada en pacientes con compromiso funcional hepático. Psoriasis: los pacientes que sufren de psoriasis o tienen antecedentes familiares de psoriasis no deben recibir  $\beta$ -bloqueantes, sin haber evaluado previamente la relación riesgo/beneficio. Dada la limitada experiencia del uso de carvedilol en las siguientes situaciones terapéuticas, no se recomienda utilizar carvedilol en: hipertensión arterial inestable o secundaria, angor inestable, bloqueo completo de rama. Se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinarias especialmente cuando se inicia el tratamiento o cuando se realiza titulación. REACCIONES ADVERSAS. FILTEN<sup>®</sup> LP es habitualmente bien tolerado. La hipotensión postural sintomática es el síntoma más importante registrado al comenzar el tratamiento o en la titulación de la dosis (especialmente en pacientes ancianos). Generales: astenia, fatiga, edemas, fiebre, malestar general, aumento o pérdida de peso, infecciones virales, síntomas pseudogripales, sequedad de mucosas. Cardiovasculares: bradicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, sobrecarga hídrica, hipertensión, edemas, dolor torácico, agravamiento de la angina de pecho, bloqueo AV, bloqueo de rama, isquemia, taquicardia, agravamiento de trastornos ya existentes en la circulación periférica. Neurológicas: mareos, insomnio, cefaleas, parestias, vértigo, alteración de la sensibilidad táctil, somnolencia, aumento de la sudoración, trastornos del sueño, fatiga, dolores, hipoquinesia, alteraciones del humor. Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o constipación, melena, periodontitis. Respiratorias: disnea, congestión nasal, broncoespasmo o asma en pacientes con predisposición, tos, rales, faringitis, bronquitis, sinusitis, rinitis. Genitourinarias: trastornos de la micción, impotencia, albuminuria, hematuria, infecciones urinarias, enfermedad de Peyronie, insuficiencia renal. Dermatológicas: irritación cutánea, prurito, urticaria y reacciones similares linfo plano, lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes, síndrome de Steven Johnson. Musculoqueléticas: calambres musculares, artralgias, dorsolumbalgias, mialgias. Alérgicas: exantema alérgico, anafilaxia. Hematológicas: disminución de la protrombina, púrpura, trombocitopenia, anemia, leucopenia. Visuales y auditivos: trastornos de la visión, irritación ocular y reducción de la secreción lacrimal, tinitus. Metabólicas y nutricionales: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de la uremia, aumento del nitrógeno no proteico, aumento del nitrógeno ureico, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, diabetes mellitus, glucosuria, aumento de la creatinemia, hipoalemia, hiperglucemia, deshidratación, hipervolemia, gota. Alteraciones de Laboratorio: leucopenia, trombocitopenia, alteraciones en los niveles plasmáticos de las transaminasas. PRESENTACIONES: Envase conteniendo 28 y 30 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Abr- 2009.

PAXON<sup>®</sup> / PAXON<sup>®</sup> 100. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 50 y 100 mg y excipientes respectivamente. ACCION TERAPEUTICA: antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador. INDICACIONES: hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: se recomienda comenzar el tratamiento con bajas dosis e ir titulando en forma escalonada en base a respuesta. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. ADVERTENCIAS: los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (como aquellos tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con PAXON<sup>®</sup> y el mismo debe ser iniciado con bajas dosis y evaluar titulación en base a respuesta. Se debe utilizar una dosificación inicial menor en estos casos. Se debe considerar el empleo de una dosificación menor en pacientes con antecedentes de deterioro hepático. Los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina (incluyendo PAXON<sup>®</sup>) pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria renal de un riñón solitario. Estos cambios son generalmente reversibles con la discontinuación del tratamiento. Pueden observarse cambios en la función renal en pacientes susceptibles. PRECAUCIONES: se debe tener especial precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, deshidratados o con depleción hidrosalina (por uso de diuréticos, dietas hiposódicas estrictas, etc.) pues el losartán puede producir mayor hipertensión arterial. Se aconseja controlar periódicamente la potasemia en sujetos afeos o con trastornos de la función renal. Interacciones farmacológicas: rifampicina, fluconazol, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, indometacina. Embarazo y lactancia: aunque no hay experiencia con el uso de PAXON<sup>®</sup> en mujeres embarazadas, los estudios preclínicos realizados con losartán han demostrado lesiones o muertes fetales y neonatales que podrían estar mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre por lo que el riesgo para el feto aumenta si PAXON<sup>®</sup> se administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Además, cuando se utiliza durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte del feto. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, PAXON<sup>®</sup> debe ser suspendido. No se sabe si losartán es excretado con la leche materna. Se debe realizar una evaluación riesgo/beneficio en el caso de mujeres en períodos de lactancia que tienen indicación de recibir. REACCIONES ADVERSAS: losartán es generalmente bien tolerado, ocasionalmente puede producir mareos. Raramente se evidenció hipotensión ortostática dosis-dependiente o rash cutáneo, astenia, fatiga, vértigo y elevación de la TGP que revirtió con la suspensión de la medicación. Puede observarse hipercalemia. PRESENTACIONES: PAXON<sup>®</sup>: envases con 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXON<sup>®</sup> 100: envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007.

PAXON<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> D 100-25. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: antihipertensivo por acción antagonista de los receptores de la angiotensina II y por efecto diurético. INDICACIONES: hipertensión arterial. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: la dosis usual de comienzo y mantenimiento es de un comprimido de PAXON<sup>®</sup> D 50/12,5 mg administrado una sola vez al día. Para pacientes que no responden a esta dosis puede incrementarse a un comprimido de PAXON<sup>®</sup> D 100/12,5 mg, una vez al día. De no responder a esta dosis, puede indicarse un comprimido por día de PAXON<sup>®</sup> D 100/25 mg, siendo ésta la dosis máxima aconsejable. La duración total del tratamiento debe ser definida por el médico tratante. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Anuria. Hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Deterioro hepático o renal: no se recomienda administrar PAXON<sup>®</sup> D a pacientes con deterioro hepático o renal severo. Hipotensión, desequilibrios electrolíticos: en caso de existir diarrea o vómitos intercurrentes, efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Efectos metabólicos y endocrinológicos: las tiazidas pueden afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antihipertensivos, incluyendo la insulina. Calcio: las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. Perfil lipídico: el tratamiento con tiazidas se puede asociar con aumentos de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Acido úrico: como el losartán tiene un leve efecto uricosúrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético (la que en algunos pacientes podría presentarse como gota). Reacciones de hipersensibilidad: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Se puede presentar angioedema con la combinación de losartán con hidroclorotiazida. Embarazo y Lactancia: no se recomienda el uso de PAXON<sup>®</sup> D durante estos períodos. Cuando se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Interacciones farmacológicas: rifampicina/fluconazol, fármacos que pueden producir hiperpotasemia (espironolactona, triamtereno, amilorida, suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico), litio (no se recomienda su uso concomitante con la combinación de losartán e hidroclorotiazida), AINES, alcohol, barbitúricos o narcóticos, antihipertensivos (agentes orales o insulina), otros antihipertensivos, resinas de intercambio iónico, corticosteroides, ACTH, aminas presoras, relajantes musculares no despolarizantes (ej. tubocurarina). REACCIONES ADVERSAS: No se ha observado ninguna reacción adversa particular de la combinación de losartán con hidroclorotiazida. En general el tratamiento fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y reversibles y no han hecho necesario suspender el tratamiento. Las siguientes reacciones adversas han sido descritas para losartán o para hidroclorotiazida: Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema con tumefacción de laringe y glotis con obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; Hematológicas: vasculitis como la púrpura de Henoch-Schoenlein. Digestivas: hepatitis y diarrea. Respiratorias: tos. Dermatológicas y anexos: urticaria, eritema. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: hiperpotasemia (potasio sérico mayor a 5,5 mEq/L), aumento de la alanino-aminotransferasa. PRESENTACIONES: PAXON<sup>®</sup> D 50-12,5: envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos. PAXON<sup>®</sup> D 100-12,5 / PAXON<sup>®</sup> D 100-25: envases con 28 y 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2007.

**GADOCOR® 5 - 10:** comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido contiene nebivolol clorhidrato 5 mg y 10 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Agente beta-bloqueante, selectivo. **INDICACIONES:** Hipertensión. Insuficiencia Cardíaca Crónica. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Hipertensión. Adultos: La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día y puede ser tomado durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1-2 semanas de tratamiento y en algunos casos, se alcanza el efecto óptimo tras 4 semanas de tratamiento. Combinación con otros agentes antihipertensivos: Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, observándose hasta la fecha un efecto antihipertensivo adicional sólo combinando nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg. Insuficiencia cardíaca crónica: El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas, debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. La dosis de otros medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Gadocor®. Según la tolerabilidad del paciente, el ajuste de la dosis inicial debe realizarse a intervalos semanales o bisemanales de la siguiente manera: Iniciar con 1,25 mg de nebivolol, incrementando a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, continuando con 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día, siendo esta última la dosis máxima recomendada. Tanto el inicio de tratamiento como cada ajuste de dosis deberán ser supervisados por un médico experimentado, al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable. La aparición de ciertos acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. De ser necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se crea conveniente. Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente de ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular). No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción resulta necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Poblaciones especiales. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado. En pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a 5 mg. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Gadocor® en estos pacientes está contraindicado. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. En pacientes mayores de 65 años y que reciben tratamiento para hipertensión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. De ser necesario se puede incrementar la dosis a 5 mg. En mayores de 75 años, dada la limitada experiencia en estos pacientes, se debe administrar con precaución y monitorear 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 cardíaca aguda o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Como sucede con otros beta-bloqueantes, Gadocor® está contraindicado en: Enfermedad del nodo sinusal, incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia). Hipotensión (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica Antecedentes de asma bronquial y broncoespasmo Feocromocitoma no tratado Acidosis metabólica. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Las advertencias y precauciones, que se detallan a continuación, son aplicables a los beta-bloqueantes en general. Anestesia: Si se interrumiera el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Ciertos anestésicos causan depresión miocárdica, por lo que se deberá tener especial precaución. Frente a reacciones vagales, se puede proteger al paciente, mediante la administración intravenosa de atropina. Cardiovasculares: Los Beta-bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que estén estabilizados. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular y la interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. El tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos en pacientes con cardiopatía isquémica, debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. en 1-2 semanas. En el caso de ser necesario, el tratamiento de reemplazo debe iniciarse concomitantemente, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Se debe reducir la dosis de los beta-bloqueantes, si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, ya que éstos pueden inducir bradicardia. Emplear con precaución debido: al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción, en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado; a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor  $\alpha_1$ , en pacientes con angina de Prinzmetal; los beta-bloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina; a un agravamiento de las alteraciones de la circulación periférica, en pacientes con síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente. Metabólicas/Endocrinas: Gadocor® no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, aunque se debe tener precaución en estos pacientes, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). En los pacientes con hipertiroidismo, los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia y la supresión brusca de la medicación puede aumentar la sintomatología. Respiratorias: Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden incrementar la broncoconstricción. Otras precauciones: Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Sólo después de un estudio minucioso los pacientes con psoriasis podrán tomar beta-bloqueantes. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas, que figuran a continuación, se enumeran separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica debido a la diferente naturaleza de ambas enfermedades. Hipertensión Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se clasifican por órganos y sistemas y según su frecuencia: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), ocasionales ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) y raras ( $\leq 1/1.000$ ) y desconocidas. Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: pesadillas, depresión. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: vértigo, cefalea, parestesia. Raras: síncope. Desconocidas: confusión, alucinaciones, psicosis. Trastornos oculares: Ocasionales: visión alterada. Desconocidas: sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo proctolol. Trastornos cardíacos: Ocasionales: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV. Trastornos vasculares: Ocasionales: hipotensión, claudicación intermitente. Desconocidas: extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: disnea. Ocasionales: broncoespasmo. Trastornos gastrointestinales: Frecuente: estreñimiento, náuseas, diarrea. Ocasionales: vómitos, dispepsia, flatulencia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionales: prurito, rash eritematoso. Raras: agravamiento de la psoriasis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ocasionales: impotencia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: edema, cansancio. Trastornos del sistema inmunitario: Desconocida: edema angioneurótico e hipersensibilidad. Insuficiencia cardíaca crónica Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo. Otras descritas, posiblemente relacionadas con nebivolol, son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, bloqueo auriculoventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores. **PRESENTACIONES:** GADOCOR® 5 y 10: estuches conteniendo 30 comprimidos. GADOCOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2015.

**ATENOLOL GADOR® 25-50-100.** Comprimidos ranurados. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido ranurado contiene 25, 50 y 100 mg respectivamente y excipientes. **ACCION TERAPEUTICA:** bloqueante  $\beta$ -adrenérgico cardioselectivo, de acción antihipertensiva, antiarrítmica y cardioprotectora. **INDICACIONES:** hipertensión arterial (solo o combinado), arritmias, angina de pecho, postinfarto de miocardio. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** la dosis inicial recomendada de ATENOLOL GADOR® es de 50 mg una vez al día. La discontinuación del tratamiento debe realizarse gradualmente. **CONTRAINDICACIONES:** bradicardia sinusal (45 lpm), bloqueo AV de segundo y tercer grado, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca no controlada, hipotensión, acidosis metabólica, insuficiencia arterial periférica severa, feocromocitoma, enfermedad del nódulo sinusal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embarazo y lactancia. Hipersensibilidad conocida a la droga. **ADVERTENCIAS:** Insuficiencia cardíaca: Los  $\beta$ -bloqueantes aumentan el riesgo de deprimir la contractilidad miocárdica y precipitar insuficiencia cardíaca severa. También retardan la conductilidad aurículo-ventricular. Insuficiencia coronaria: La interrupción brusca de la terapia con ATENOLOL GADOR® en pacientes con insuficiencia coronaria, puede incrementar la angina u ocasionar un infarto de miocardio o arritmias ventriculares. La terapia debe discontinuarse gradualmente durante un período de 7 a 14 días. Broncoespasmo: Los pacientes con broncoespasmo no deben recibir  $\beta$ -bloqueantes. Usar con precaución para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes que no responden o no toleran otros antihipertensivos. Anestesia y cirugía mayor: Se recomienda precaución cuando se usan agentes anestésicos depresores del miocardio y corregir la hipertonía vagal usando 1-2 mg de atropina. La administración crónica de la terapia con beta-bloqueantes no debe ser discontinuada rutinariamente previa a una cirugía, sin embargo el deterioro en la capacidad de respuesta del corazón ante un estímulo reflejo adrenérgico puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de los procedimientos quirúrgicos. Diabetes e hipoglucemia: Los  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar la bradicardia por hipoglucemia. Tirotoxicosis: El uso de  $\beta$ -bloqueantes puede enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo. Bloqueo cardíaco de primer grado: Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se debe tener cuidado si se administra a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. Reacción anafiláctica: Puede provocar una reacción más grave frente a una variedad de alérgenos cuando se administra a pacientes con un historial de reacción anafiláctica a alérgenos. Puede causar reacción de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria. Feocromocitoma: Al igual que con otros beta-bloqueantes debe administrarse de manera concomitante un alfa-bloqueante. **PRECAUCIONES:** El Atenolol puede agravar las arteriopatías periféricas de poca magnitud y como cualquiera de los beta-bloqueantes puede producir síntomas atribuidos a la disminución de la frecuencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustes de dosis. Interacciones farmacológicas: otros antiadrenérgicos, antagonistas cálcicos (diltiazem, verapamilo, nifedipina), digitálicos, clonidina, quinidina, antiinflamatorios no esteroideos, adrenalina, insulina y antiidiabéticos orales, drogas anestésicas, dobutamina, ampicilina, amiodarona, diisopirrimida y otros. Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros alérgenos pueden aumentar la severidad de sus reacciones mientras reciben atenolol. Carcinogénesis, mutagénesis, compromiso de la fertilidad. El atenolol no manifestó efectos mutagénicos ni comprometió la fertilidad en los estudios de experimentación. No se dispone de información en los humanos. Embarazo. Evidencia positiva de riesgo. Categoría D. El atenolol atraviesa la barrera placentaria. Las mujeres embarazadas recibiendo atenolol o aquellas que tomando atenolol quedarán embarazadas, deben ser advertidas de los potenciales riesgos fetales ocasionados por la terapia. Lactancia. El atenolol es excretado en la leche materna, recomendándose precaución cuando se administra ATENOLOL GADOR® a mujeres que amamantan, ya que los recién nacidos pueden correr el riesgo de padecer hipoglucemia y bradicardia. Pediatría. La seguridad y eficacia en niños aún no han sido establecidas. Efecto en la habilidad de conducir u operar maquinarias. Tener en cuenta que pueden ocurrir ocasionalmente mareos y fatiga. **REACCIONES ADVERSAS:** Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, hipotensión postural que puede asociarse con síncope y claudicación intermitente, extremidades frías, dolor en las piernas, deterioro de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, shock cardiogénico, precipitación del bloqueo cardíaco. Sistema nervioso central: insomnio, mareos, vértigo, pesadillas, cansancio, fatiga, letargo, depresión, somnolencia, desorientación, pérdida de la memoria, labilidad emocional, disminución de las pruebas neuropsicométricas, debilidad general, sequedad de ojos, alteraciones de la visión, alucinaciones, psicosis, trastornos del sueño, confusión, parestesias. Gastrointestinales: náuseas, diarrea, trastornos gastrointestinales, colitis hemorrágica, trombosis arterial mesentérica, sequedad en la boca, aumento de las transaminasas, toxicidad hepática, colestasis intrahepática. Respiratorias: broncoespasmo, disnea, embolia pulmonar. Hipersensibilidad: fiebre, erupción, dolor de garganta, laringoespasmo y distrés respiratorio, aumento de anticuerpos ANA, síndrome lúpico. Piel y tejido subcutáneo: alopecia, reacciones cutáneas psoriasisiformes, exacerbación de la psoriasis, erupciones cutáneas, angioedema, urticaria. Genitourinarias: impotencia sexual, enfermedad de Peyronie. Laboratorio: agranulocitosis, púrpura, trombocitopenia. **PRESENTACIONES:** ATENOLOL GADOR® 25 - 50 - 100: envases calendario con 28, 30, 56 y 60 comprimidos ranurados. GADOCOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

NUEVAS PRESENTACIONES 30 y 60 comprimidos

# ATENOLOL GADOR<sup>25 - 50 - 100 mg</sup>

Antihipertensivo cardioprotector  
de una sola toma diaria

**IDENTIDAD Y CALIDAD ASEGURADA  
CON EL RESPALDO Y LIDERAZGO  
DE GADOR EN BETABLOQUEANTES**

- Betabloqueante cardioselectivo de acción antihipertensiva, antiarrítmica y cardioprotectora <sup>1</sup>
- Reduce la Hipertrofia Ventricular Izquierda <sup>2</sup>
- Desciende el promedio de proteína C reactiva <sup>3</sup>



HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ENFERMEDAD CORONARIA

ARRITMIAS CARDÍACAS

## Presentaciones

**ATENOLOL GADOR 25, 50 y 100 mg**

Envases con 28, 30, 56 y 60 comprimidos ranurados.

**pami** 80%

**IOMA**



1. Prospecto de Atenolol Gador. Gador S.A. Fecha Última Revisión ANMAT: Ene 2012. 2. Agabli-Dosei y col. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with losidipine and atenolol in the european losidipine study on atherosclerosis (ELSA). J. hypertension 2005 May; 23(5): 1091-8. 3. Jenkins NP et al.; Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease; Am J Med 2002; 112:269-274.

**GADOR EN**  
**CARDIOMETABOLISMO**  
Compromiso Argentino

Gador  
Al Cuidado de la Vida  
[www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)