

# GUÍA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL PNA FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Primera Edición 2017

**Medicamentos**



Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación



# **GUÍA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL PNA FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Primera Edición - 2017



## **AUTORIDADES NACIONALES**

### **PRESIDENTE DE LA NACIÓN**

Ing. Mauricio Macri

### **MINISTRO DE SALUD DE LA NACIÓN**

Prof. Dr. Adolfo Rubinstein

### **SECRETARÍA DE PROMOCIÓN DE LA SALUD, PREVENCIÓN Y CONTROL DE RIESGOS**

Dr. Mario Kaler

### **PROGRAMA MEDICAMENTOS**

Lic. Leandro de la Mota

## INTRODUCCIÓN Y ALCANCES

Estimados lectores, la presente “Guía de Medicamentos Esenciales para el PNA - Grupo Factores de Riesgo Cardiovascular” describe las características farmacológicas y clínicas más relevantes de los Medicamentos Esenciales utilizados en el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares mayores (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes mellitus) factores que como ustedes saben, presentan la asociación más fuerte con enfermedad cardiovascular; principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo.










Esta es la primera de una serie de Guías que pondremos al alcance de ustedes, cada una de ellas contendrá un grupo de medicamentos (agrupados de acuerdo a sus usos) que a la fecha forman parte del listado de Medicamentos Esenciales para el Primer Nivel de Atención (ver más abajo).

La elección de los medicamentos que forman parte esta Guía no es azarosa; se encuentra en consonancia con el concepto de enfoque global del riesgo cardiovascular, ya que la evaluación y actuación sinérgica sobre los distintos FRCV en cada caso individual, será la que en definitiva logre disminuir el riesgo de eventos adversos en el paciente. Dicha actuación sinérgica requiere un uso correcto de los medicamentos y la elaboración de un plan de educación, alimentación y actividad física que se adecúe a las características del paciente, sus intereses, valores y preferencias, todo ello en un espacio de decisiones compartidas.

Nuestro propósito es generar un instrumento de consulta accesible, preciso y actualizado para los profesionales que

desarrollan sus prácticas en el en el Primer Nivel de Atención (PNA), con el fin de fortalecer una prescripción racional y un uso adecuado de los medicamentos. A diferencia de un vademécum tradicional (en el cual se realiza una descripción exhaustiva de las características de los medicamentos sin tener en cuenta el nivel de atención en el cual serán utilizados), esta Guía pretende brindar información contextualizada, de utilidad a la hora de la toma de decisiones en el nivel de atención en el que los profesionales desarrollan sus prácticas.

La información de cada uno de los medicamentos que componen esta Guía, se organiza de acuerdo a los siguientes ítems:

	Grupo terapéutico y sus características principales
	Acción terapéutica principal
	Mecanismo de acción
<b>Rp.</b>	Indicaciones
	Contraindicaciones
	Interacciones
	Efectos adversos
	Dosificación y modos de administración
	Consejos y advertencias
	Puntos claves por grupo farmacológico

Para terminar esta introducción queremos recordar brevemente:

La Organización Mundial de la Salud define como Medicamentos Esenciales a aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población.

Se seleccionan teniendo debidamente en cuenta su pertinencia para la salud pública, pruebas de su eficacia y seguridad, y su eficacia comparativa en relación con el costo.

Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con garantía de la calidad e información adecuada, y a un precio que la comunidad pueda soportar.

La aplicación del concepto de medicamentos esenciales ha de ser flexible y adaptable a muchas situaciones diferentes; la determinación de los medicamentos que se consideran esenciales es responsabilidad de cada país.

Después de la inmunización contra las enfermedades comunes de la infancia, la utilización apropiada de los medicamentos esenciales es uno de los componentes más costo eficaces de la atención sanitaria moderna.

La selección de los medicamentos esenciales es uno de los principios fundamentales de una política farmacéutica nacional porque colabora al establecimiento de prioridades para todos los aspectos del sistema farmacéutico.

Éste es un concepto mundialmente válido que se puede aplicar en cualquier país, en los sectores privado y público y en los diferentes niveles del sistema de atención sanitaria.



	Página
Amlodipina	37
Atenolol	41
Aspirina	105
Enalapril	47
Furosemida	55
Glimenclamida	15
Hidroclorotiazida	67
Losartán	61
Metformina	23
Nicotina	77
Simvastatina	89





	Página
<b>1 DIABETES MELLITUS 2</b>	11
Gibenclamida	15
Metformina	23
Citas Bibliográficas	20-27
<b>2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	29
Amlodipina	37
Enalapril	47
Furosemida	23
Losartán	55
Hidroclorotiazida	61
Citas Bibliográficas	40-46
<b>3 TABAQUISMO</b>	73
Nicotina	77
Citas Bibliográficas	83
<b>4 DISLIPEMIA</b>	85
Simvastatina	89
Citas Bibliográficas	99
<b>5 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS</b>	101
Aspirina	105
Citas Bibliográficas	110
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	111

# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

# | DIABETES MELLITUS TIPO 2 |

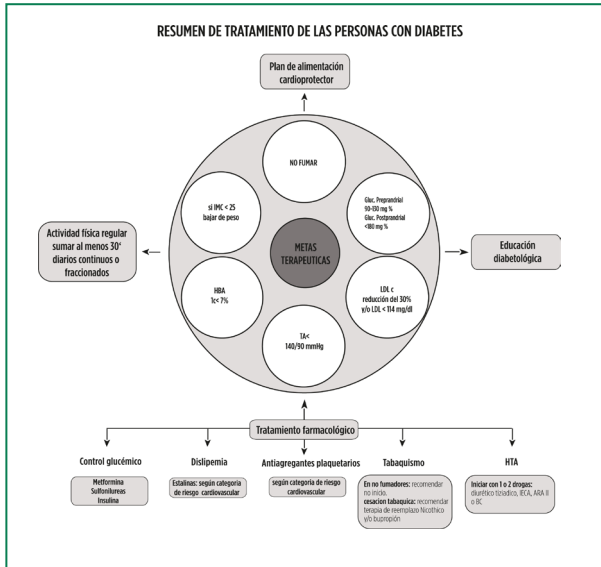
1



El primer Informe Mundial sobre la Diabetes de la Organización Mundial de la Salud destaca el rápido crecimiento de este problema de salud y recomienda medidas para detener su avance. Una de cada doce personas - 62 millones - viven con diabetes en las Américas. El número se triplicó desde 1980, y la enfermedad es actualmente la cuarta causa de muerte en la región, después del infarto, el accidente cerebrovascular y las demencias. Si no se toman medidas, se estima que casi 110 millones de personas tendrán diabetes para 2040. En Argentina, se estima que afecta a un 10 por ciento de la población.

Dos estudios aleatorizados (el Diabetes Control and Complications Trial Research Group o DCCT, su sigla en inglés, para la DBT tipo 1, y el United Kingdom Prospective Diabetes Study, o UKPDS, su sigla en inglés, para DBT tipo 2), demostraron fehacientemente que el control estricto de la hiperglucemia disminuye la aparición y controla y enlentece la progresión de la enfermedad microvascular (retini y nefropatía diabética ) y de la neuropatía diabética.

## Metas y recomendaciones de tratamiento en diabetes mellitus tipo 2



Ministerio de Salud de la Nación. Manual para el Cuidado Integral de Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención. 2016

# GLIBENCLAMIDA [Comprimidos 5 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### Antidiabéticos orales.

#### Sulfonilureas

Grupo de hipoglucemiantes orales que actúan aumentando la liberación de insulina por parte de la célula beta pancreática (son secretagogos). Se requiere que el páncreas conserve parte de su función para lograr el efecto terapéutico.

Presentan alta eficacia para descender la HbA1c, generan aumento de peso y tienen riesgo moderado de hipoglucemia. Hay amplia experiencia en su uso, y su costo es bajo.

Las sulfonilureas disponibles en nuestro medio son la glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y clorpropamida.

Aunque el rango terapéutico de la mayoría de ellas es amplio, las dosis clínicamente efectivas suelen ser menores que las dosis máximas.

SULFONILUREA	DOSIS MÁXIMA DIARIA QD: 1 vez al día BID: 2 veces al día	AJUSTE EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (Filtración glomerular estimada en ml/min)	
		50-30	
Glibenclamida	10 mg BID	Suspender	Glibenclamida
Glimepirida	4-8 mg QD	1 mg QD	Glimepirida
Gliclazida	80-160 mg BID	No ajuste	Gliclazida
Gliclazida MR	120 mg QD	No ajuste	Gliclazida MR
Glipizida	10 mg BID	No ajuste	Glipizida

**Tabla 1. Dosis máximas y ajustadas a función renal.**

Adaptado de Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.



**GLIBENCLAMIDA** [Comprimidos 5 mg]**Grupo terapéutico y sus características**

- Su vida media no es uniforme, siendo mayor la frecuencia de hipoglucemias con las de vida media prolongada, por lo que se debe evitar su empleo en personas de edad avanzada o con fallo renal o hepático. La clorpropamida es la de mayor vida media, se elimina por vía renal y consecuentemente debe evitarse su uso en ancianos y en personas con descenso del clearance de creatinina; por el contrario, un reciente metanálisis concluye que la gliclazida es la sulfonilurea que se asocia con menor riesgo de hipoglucemia severas<sup>1</sup>. Otro efecto no deseado de las sulfonilureas es el aumento de peso en promedio de 2 kg<sup>2</sup>.
- Están indicadas cuando la monoterapia con metformina no es suficiente para alcanzar las metas fijadas en pacientes con DM2 o existe contraindicación para su uso<sup>3</sup>. Continúan siendo drogas recomendadas por la mayoría de las guías clínicas.
- Tienen mayor probabilidad de responder adecuadamente a su utilización las personas con diabetes de menos de cinco años de evolución, con hiperglucemias de ayuno leves a moderadas (la hiperglucemia severa disminuye la absorción de sulfonilureas), con peso adecuado o ligeramente excedido y que nunca han requerido insulina o usaron dosis bajas (menos de 30 UI/día)<sup>4</sup>. La sensibilidad tisular y el riesgo de hipoglucemia son distintos según la sulfonilureas<sup>5</sup>.
- Como grupo, tienen alta eficacia para descender la HbA1c, moderado riesgo de hipoglucemias, inducen ganancia de peso y son de bajo costo<sup>6</sup>.

**Acción terapéutica**

- Antidiabético hipoglucemiante.

**Mecanismos de acción**

- Aumentan la secreción de insulina mediante su unión a receptores SUR (receptor de sulfonilureas) de la célula beta, independientemente de los niveles de glucosa plasmática.

**Rp.** indicaciones

- Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 junto a otros anti-diabéticos orales, por ejemplo metformina.



## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a glibenclamida o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Descompensación metabólica diabética (cetoacidosis).
- Tratamiento único en diabetes mellitus insulino dependiente.
- Enfermedad renal (ver Tabla 1).
- Insuficiencia hepática.
- Embarazo: categoría de riesgo C de la FDA.



## Interacciones

**Metabolismo:** el metabolismo es hepático y la eliminación es renal.

- Potencian el efecto hipoglucemiante: insulina, otros anti-diabéticos orales, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas, anticoagulantes dicumarínicos, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa, miconazol, quinolonas, salicilatos, sulfonamidas, agentes simpaticolíticos (betabloqueantes), entre otros.
- Disminuyen el efecto hipoglucemiante: corticosteroides, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (uso abusivo), ácido nicotínico (en dosis elevadas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, rifampicina y hormonas tiroideas, entre otros.
- Los antagonistas de los receptores H2: pueden aumentar o disminuir el efecto hipoglucemiante.
- Alcohol: la ingesta aguda o crónica de alcohol conjuntamente con sulfonilureas puede intensificar o reducir el efecto hipo glucemiante de manera impredecible.
- Anticoagulantes: las sulfonilureas pueden intensificar o disminuir los efectos de anticoagulantes dicumarínicos.

**GLIBENCLAMIDA** [Comprimidos 5 mg]**Efectos adversos**

- La hipoglucemia es el más frecuente.
- Las sulfonilureas se asocian a un incremento de peso de 2 kg en promedio.
- Ocasionalmente: náuseas, vómitos, plenitud gástrica, dolor abdominal y diarrea, así como trastornos visuales temporarios debidos a los cambios glucémicos.
- En casos aislados: aumento transitorio de enzimas hepáticas, ictericia colestática y hepatitis.
- Raramente se pueden producir alteraciones hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, granulocitopenia y pancitopenia.

**Dosificación y modos de administración**

- Por su mecanismo de acción la glibenclamida debe ser administrada media hora antes de las comidas, para evitar la hipoglucemia.
- Dosis inicial: 2,5 mg/día.
- Dosis usual: 5-10 mg/día.
- Dosis máxima: 15 mg/día.
- En caso que se indique una dosis diaria, debe ingerirse inmediatamente antes del desayuno o de la primera comida importante; si se requieren dosis adicionales, estas deberán ingerirse antes de la cena. No se aconseja administrar más de 10 mg por toma.

**Consejos y advertencias**

- Del grupo de sulfonilureas, la glibenclamida es una de las que más riesgo de hipoglucemia produce, por lo cual debe administrarse con precaución, asegurando la ingesta adecuada de alimentos y el reconocimiento y manejo de síntomas de hipoglucemia por parte del paciente y del grupo familiar o cuidadores. La gliclazida es la sulfonilurea que se asoció con menor riesgo de hipoglucemias severas<sup>7</sup>.



## Consejos y advertencias

- Tener en cuenta los factores que favorecen la hipoglucemia: incapacidad de cooperar en el tratamiento (especialmente en los ancianos), irregularidad en los horarios de las comidas, modificaciones de la dieta o del ritmo de ejercicios, consumo de alcohol (especialmente asociado a la omisión de alguna comida), empeoramiento de la función renal, disfunción hepática, sobredosis accidental (principalmente en pacientes mayores, polimedificados), alteraciones de la función tiroidea o adrenocortical.
- En algunos casos los signos y síntomas de hipoglucemia pueden ser mínimos o no presentarse: paciente que sufren de neuropatía autonómica o que reciben concomitantemente betabloqueantes, y ancianos.
- Recordar al paciente las pautas de alarma de hipoglucemia: cefalea, sensación de hambre, náuseas, vómitos, laxitud, somnolencia, trastornos del sueño, agresividad, disminución del rendimiento y la vigilia, afasia, alteraciones visuales, temblor, delirio, convulsiones, pérdida de la conciencia y coma.
- Se recomienda la suspensión de los medicamentos antes de una cirugía mayor. Para las sulfonilureas de acción prolongada la suspensión debe hacerse al menos 48 horas antes.
- Tener especial cuidado con la combinación de insulina y sulfonilureas, puesto que aumenta el riesgo de hipoglucemia. Cuando se haga la transición a un esquema basal-bolo, se deben suspender las sulfonilureas.



## Puntos claves

- Es importante seleccionar cuidadosamente la dosis a administrar y los individuos candidatos a recibir tratamiento con sulfonilureas. Evitar su uso en personas ańosas, con falla renal o hepática, pobre ingesta calórica o que realizan actividad física extenuante, debido a que en estas situaciones se puede producir hipoglucemia.



## Puntos claves

- Reduce la hemoglobina glicosilada A1c entre un 0,9% y un 2,5%, con una media de 1,5% (depende del valor inicial de la HbA1c)<sup>8</sup>.
- No demostró efectos sobre el perfil lipídico ni la presión arterial. Una revisión sistemática reciente que compara la mortalidad relacionada a las diferentes sulfonilureas, concluyó que la gliclazida y glimepirida se asociaron con un menor riesgo de muerte por cualquier causa o de origen cardiovascular en comparación con glibenclamida<sup>9</sup>.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson SH1, Lee J2, Choi S2, Vandermeer B3. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X. Epub 2014 Oct 22
2. Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, y col. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 50 N° 2: 64-90; Agosto de 2016.*
3. Guías ALAD (asociación latinoamericana de diabetes) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia
4. Marcela Botargues, Mariela Barani, Dolores Arceo. DIABETES MELLITUS TIPO 2. PROFAM. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria – Hospital Italiano de Buenos Aires
5. M. Seguí Díaz. La mortalidad entre las sulfonilureas. *Semergen.* 2015;41(7):393---394
6. Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, y col. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 50 N° 2: 64-90; Agosto de 2016.*
7. Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, y col. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 50 N° 2: 64-90; Agosto de 2016.*

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, y col. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad argentina de Diabetes. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 50 N° 2: 64-90; Agosto de 2016.
9. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X. Epub 2014 Oct 22



**METFORMINA** [Comprimidos 500, 850 Y 1000 mg]

## Grupo terapéutico y sus características

**Antidiabéticos orales.****Biguanidas.**

- Dentro de este grupo, la metformina es el único fármaco disponible
- Fármaco de elección en el tratamiento inicial de la DM 1
- Alta eficacia produce una disminución promedio de la GA del 60 mg % y de la HbA1C de 1.5 a 2 g%, no genera aumento de peso y tiene riesgo muy bajo de hipoglucemia<sup>1</sup>.
- No presenta efectos adversos cardíacos y es el único hipoglucemiante oral que puede disminuir la morbilidad macrovascular (además de la microvascular, como todos los hipoglucemiantes)<sup>2 3 4</sup>
- Amplia experiencia en su uso. Bajo costo.

Ante el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), debemos iniciar tratamiento farmacológico con metformina, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida<sup>5</sup>.

El estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS ) demostró que el control de la DM2 recién diagnosticada fue más efectivo cuando el manejo se inició con un fármaco (manejo intensivo) que cuando se inició solo con manejo dietario (manejo convencional).



## Acción terapéutica

Antidiabético oral (ADO).



**METFORMINA** [Comprimidos 500, 850 Y 1000 mg]**Mecanismo de acción**

- Potente agente insulinosensibilizador. Disminuye principalmente la glucemia basal y secundariamente la posprandial.
- Actúa primariamente disminuyendo la producción hepática de glucosa (reduce un 35-40% la gluconeogénesis y también la glucogenólisis), y adicionalmente mejorando la sensibilidad periférica a la insulina.

**Rp. Indicaciones**

- Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, como monoterapia o asociada a otros antidiabéticos orales o insulina.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la metformina, así como a otras biguanidas o a los componentes de la formulación.
- Insuficiencia renal con filtrado glomerular (FG) menor de 30 ml/min.
- Toda alteración que curse o provoque un estado de hipoxemia: insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o aguda, sepsis, insuficiencia hepática aguda (incluye hepatopatía alcohólica), deshidratación severa, infecciones severas, acidosis láctica.
- Acidosis metabólica aguda o crónica (incluye cetoacidosis diabética).

**Interacciones**

**Metabolismo:** la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en los seres humanos), ni excreción biliar. El aclaramiento renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas.



## Interacciones

- Alcohol: la intoxicación alcohólica aguda, particularmente en casos de ayuno, desnutrición e insuficiencia hepática puede conducir a una lactoacidosis.
- Amiodarona, cimetidina, digoxina, procainamida, quinidina, ranitidina, dofetilide: aumentan la concentración de metformina (por la competencia en la excreción tubular renal).
- Quinolonas: se asoció a hipo e hiperglucemia.
- La combinación con fármacos hipoglucemiantes puede asociarse a hipoglucemia.



## Efectos adversos

- Los más frecuentes son los gastrointestinales (10%): náuseas, vómitos, sensación de plenitud gástrica, anorexia, diarrea, sabor metálico o amargo. Se observan generalmente al inicio del tratamiento, son leves y ceden espontáneamente. No son dependientes de la dosis por encima de 1000 mg/día.
- Se ha asociado al déficit de vitamina B12. Se sugiere un control periódico de los niveles sanguíneos, particularmente en aquellas personas con anemia o neuropatía periférica.
- Revisiones bibliográficas actuales indican la ausencia de una clara asociación entre el uso de metformina y el desarrollo de acidosis láctica.



## Dosificación y modos de administración

- La dosis inicial habitual es de 500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día, administradas con las comidas, para disminuir las probabilidades de efectos adversos gastrointestinales. Los aumentos de dosificación deben realizarse con incrementos de 500 mg semanales u 850 mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 mg por día, administrados en dosis divididas (almuerzo y cena).
- De aparecer intolerancia, se regresa a la dosis anterior y se intenta aumentar nuevamente a posteriori o se cambia a la

**METFORMINA** [Comprimidos 500, 850 Y 1000 mg]**Dosificación y modos de administración**

- forma XR, de liberación prolongada, que se ofrece en concentraciones de 500, 750 y 1000 mg.
- La dosis máxima efectiva aprobada en Argentina es de 2000 mg por día, sólo aumenta ligeramente la eficacia con dosis de 2500 mg diarios.

**Consejos y advertencias**

- Antes de prescribir metformina se debe conocer el filtrado glomerular (FG) del individuo y controlarlo en forma periódica, principalmente en el adulto mayor. En casos de FG entre 30 y 45 ml/min se recomienda no iniciar tratamiento con metformina; si la persona la recibía previamente, individualizar la dosis, con un adecuado monitoreo de la función renal.
- Suspender transitoriamente su uso desde 48 horas antes hasta 48 horas después de la administración de contraste intravenoso, o en casos de cirugía programada de mediana o alta complejidad.
- Embarazo: categoría B de la FDA.
- Lactancia: riesgo muy bajo<sup>6</sup>.

**Puntos claves**

- La metformina reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el estudio UKPDS demostró reducir 36% la mortalidad y 39% el infarto de miocardio en personas con DM2 y sobrepeso.
- Mejora el perfil lipídico produciendo descenso de la concentración de triglicéridos, ácidos grasos libres, c-LDL, c-VLDL, colesterol total y elevación del c-HDL.
- Actúa sobre la fibrinólisis y disminuye la hipercoagulabilidad por descenso del PAI-1 (Activador tisular de plasminógeno) y de la agregación y adhesión plaquetaria, mejora la función endotelial y los marcadores de la inflamación.
- Reduce la hemoglobina glicosilada A1c entre un 1.5% y un 2% (aunque depende del valor inicial de la HbA1c), además disminuye los niveles circulantes de insulina.

**Puntos claves**

- Disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático y mejora, secundariamente, la función de las células  $\beta$  pancreáticas.
- Embarazo: categoría de riesgo B. La insulina es el fármaco de primera elección. En caso de utilizarse metformina para el tratar el síndrome de ovario poliquístico e inducir ovulación, no debe continuarse luego que el embarazo se haya confirmado.

**CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. David K McCulloch, MD. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes. UpToDate Apr 06, 2017.
2. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Lyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun;164(11):740-51. Epub 2016 Apr 19.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854.
4. Marcela Botargues, Mariela Barani, Dolores Arceo. Diabetes. MEP Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):140-9.
6. <http://www.e-lactancia.org/producto/1022> (acceso Agosto 2017)

# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## 2



## 2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### Acrónimos

<b>AC:</b> Antagonistas cálcicos.	<b>IECA:</b> Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
<b>ARA II:</b> Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.	<b>LES:</b> Lupus eritematoso sistémico.
<b>BB:</b> Betabloqueantes.	<b>PAS:</b> Presión arterial sistólica.
<b>CI CR:</b> Clearance de creatinina.	<b>PAD:</b> Presión arterial diastólica.
<b>HV I:</b> Hipertrofia ventricular izquierda.	<b>SRA:</b> Sistema renina Angiotensina Aldosterona.
<b>IC:</b> Insuficiencia cardíaca.	<b>TZ:</b> Tiazidas.

### Grupo Cardiovascular

<b>AC:</b> antagonistas cálcicos. Amlodipina
<b>ARA II:</b> Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. Losartan.
<b>BB:</b> Betabloqueanbloqueantes. Atenolol.
<b>IECA:</b> Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Enalapril
<b>TZ:</b> Tiazidas.

### Recomendaciones generales para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial

La evidencia proveniente de ensayos aleatorios a gran escala, ha demostrado que la terapia antihipertensiva produce una reducción del riesgo relativo del 50 por ciento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, del 30 al 40 por ciento en la inciden-



cia de accidente cerebrovascular y del 20 al 25 por ciento en la incidencia de infarto de miocardio<sup>1</sup>.

El principal determinante de la reducción del riesgo cardiovascular, en pacientes jóvenes y adultos mayores con hipertensión, es la magnitud del descenso de la presión arterial y no la elección del tipo de fármaco antihipertensivo a utilizar, excepto en aquellos pacientes que por una condición específica tengan indicación de un medicamento en particular, por ejemplo betabloqueantes en enfermedad coronaria<sup>2</sup>.

### **Metas del tratamiento antihipertensivo**

- Pacientes entre 30 y 59 años meta de PAS < 140 y PAD < de 90 mmHg
- Pacientes de 60 años y más, meta de PAS < 150 y TAD < de 90 mmHg.
- Pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica o diabetes meta de PAS < 140 y PAD < de 90 mm<sup>3-4</sup>.
- En pacientes hipertensos mayores de 55 años de edad concentrar los esfuerzos en lograr un buen control de la PAS<sup>5</sup>.
- Para el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada no es aconsejable reducir la TA diastólica a menos de 65 mmHg (para lograr un objetivo de TA sistólica menor a 140 mm Hg), ya que presiones diastólicas tan bajas se asocian a un riesgo aumentado de ACV<sup>6</sup>.

**El tratamiento farmacológico puede iniciarse con cualquiera de los siguientes grupos de medicamentos (monoterapia o combinación de 2 fármacos )**

- Diuréticos tiazídicos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)
- Bloqueantes cálcicos.

Los betabloqueantes han dejado de ser drogas de primera línea en el tratamiento de la HTA para la población general, pero son de elección en los pacientes hipertensos con enfermedad coronaria<sup>7</sup>.

Una revisión sistemática intentó determinar si existían diferencias en los resultados clínicos iniciando el tratamiento con monoterapia o con tratamiento combinado, pero los resultados no fueron concluyentes<sup>8</sup>.

Las combinaciones de antihipertensivos más eficaces en la práctica clínica son:

- IECA + TZ
- ARA II + TZ
- IECA + AC
- ARA II + AC
- TZ + ahorradores de potasio

La asociación AC-IECA parece ser más efectiva que la asociación IECA-TZ en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, fundamentalmente en no obesos<sup>9</sup>.

No se recomienda la asociación IECA + ARA II  
Medicamentos que aumentan el efecto anti-hipertensivo

- Antipsicóticos.
- Ansiolíticos.
- Antidepresivos tricíclicos.

Medicamentos que disminuyen el efecto Antihipertensivo

- Anticonceptivos.
- Glucocorticoides.
- Ciclosporina.
- Vasoconstrictores. Simpaticomiméticos.
- AINEs.

Recomendaciones especiales para algunos pacientes con Hipertensión Arterial definidas por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA).

- Todo paciente con IAM y/o disfunción ventricular izquierda, debe recibir un bloqueante del Sistema Renina Angiotensina (IECA o ARAII) y un BB (probablemente también un antialdosterónico en pacientes post IAM, sintomáticos y con fracción de eyección <40%).
- Preferir AC, TZ o ARA II en población hipertensa de la tercera edad con HTA sistólica aislada.
- En pacientes con angor el empleo de BB y AC es preferencial.
- En el síndrome metabólico la dieta y el ejercicio son fundamentales. Si el paciente es hipertenso se preferirá en primera instancia un agente que actúe en el SRA.
- Todo paciente con hipertensión y diabetes debería recibir un agente que bloquee el SRA.
- Los pacientes con enfermedad renal, en todas sus fases, obtienen beneficio con el empleo de IECA o ARA II por su efecto nefroprotector.
- En los pacientes con enfermedad arterial periférica se prefiere el empleo de AC.
- En HVI se recomienda iniciar el tratamiento con IECA, ARA II o AC.
- Para prevención secundaria de pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular, no hay evidencia convincente que favorezca una clase de fármacos antihipertensivos sobre otra como monoterapia. 10

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists; Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S 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(7653):1121. Epub 2008 May 14.
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. Epub 2009 May 19.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Manual Para el Cuidado Integral de Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención. 2016
4. The US-American Hypertension Guideline 2014: JNC 8
5. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Guía de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la Hipertensión Arterial. 2011.
6. Ministerio de Salud de la Nación. Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud. Riesgo Cardiovascular global. 2014 [http://186.33.221.24/medicamentos/files/U2\\_2014\\_EO\\_SUBIR\\_WEB.pdf](http://186.33.221.24/medicamentos/files/U2_2014_EO_SUBIR_WEB.pdf)
7. Rubinstein A, Sigal T. Hipertensión Arterial. MEP. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria- Hospital Italiano. 2017
8. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Elizondo JJ, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus firstline monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub2.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, and colls. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417
10. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45(8):2506. Epub 2014 Jul 1



# AMLODIPINA [Comprimidos 5 y 10 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### Antagonistas cálcicos.

Se dividen en dos subclases principales:

- DHP (dihidropiridínicos): amlodipina, nifedipina, lecardnidipina.
- NDHP (no dihidropiridínicos): verapamilo y diltiazem, entre otros.

Los antagonistas cálcicos son drogas vasodilatadoras arteriales, de uso frecuente en el tratamiento de la hipertensión arterial, con efectos antiaterogénicos relacionados con la corrección de la disfunción endotelial, y efectos antioxidantes. En estudios hemodinámicos realizados con pacientes hipertensos, las dihidropiridinas no tienen acción cardiodepresora. Varios grandes estudios de intervención farmacológica han demostrado los resultados preventivos de eventos cardiovasculares que tienen las dihidropiridinas de acción prolongada y, en virtud de ellos en la actualidad comparten, con otros grupos farmacológicos, un lugar de primera elección en el tratamiento de pacientes hipertensos, especialmente los hipertensos sistólicos<sup>1</sup>.

La amlodipina es una buena opción para el tratamiento de la HTA debido a su larga vida media plasmática.



### Acción terapéutica

- Antihipertensivo, presenta efecto sinérgico con otros hipotensores de diferente mecanismo de acción ( por ejemplo IECA, ARAII, diuréticos).
- Profilaxis en angina de pecho.



### Mecanismo de acción

- Vasodilatador. Inhibe el flujo de iones calcio hacia el interior del músculo liso vascular y del músculo cardíaco, con un mayor efecto sobre las células vasculares. El efecto vasodilatador arterial periférico reduce la resistencia periférica y la presión arterial

## AMLODIPINA [Comprimidos 5 y 10 mg]



### Mecanismo de acción

- En pacientes con angina de esfuerzo reduce la resistencia periférica total (poscarga) y reduce la demanda de oxígeno miocárdico en cualquier nivel de ejercicio.
- En la angina vasoespástica bloquea la vasoconstricción y restablece el flujo en las arterias y arteriolas coronarias.

### Rp. Indicaciones

- Hipertensión arterial.
- Angina crónica estable. Angina vasoespástica



### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la amlodipina o a sus componentes.
- Hipotensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor al 40%.
- Infarto agudo de miocardio y angina inestable.
- Insuficiencia hepática.
- Embarazo: categoría C de la FDA.



### Interacciones

**Metabolismo:** hepático (90 %) se biotransforma a metabolitos inactivos y se excreta por riñón.

- Cuando se administra amlodipina conjuntamente con inductores de CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, y la hierba de San Juan) se debe controlar estrechamente el tratamiento.
- Los inhibidores fuertes de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, etc.) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipina.
- Efecto aditivo y potenciación del efecto antihipertensivo con betabloqueantes.
- Pueden aumentar el efecto hipotensivo de los antipsicóticos. Junto con amiodarona y bloqueantes beta, riesgo de bradicardia y bloqueo A-V.



## Interacciones

- Puede disminuir el efecto terapéutico del clopidogrel.
- Jugo de pomelo: por inhibición del citocromo P450, disminuye el metabolismo de la amlodipina y puede generar toxicidad.
- Si se asocia a simvastatina debe disminuirse la dosis de esta última.



## Efectos adversos

- Náuseas.
- Cefalea.
- Taquicardia, rubor facial.
- Edema maleolar.



## Dosificación y modos de administración

- Administrar con o sin las comidas.
- Adultos con HTA: dosis inicial 5 mg/día, única toma en cualquier momento del día.
- En pacientes ancianos o cuando se agrega amlodipina a otro antihipertensivo iniciar con 2,5 mg.
- Dosis máxima: 10 mg/día.
- Rango de dosis: 2,5 a 10 mg/día.



## Consejos y advertencias

- Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes con insuficiencia renal (excreción renal).
- No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.  
En ancianos el área bajo la curva (parámetro que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica) puede aumentar un 40 a 60%.
- La hipotensión sintomática es posible, sobre todo en pacientes con estenosis aórtica severa. Debido al inicio gradual de acción, la hipotensión aguda es poco probable.
- En pacientes con obstrucción coronaria severa el inicio de tratamiento o el aumento de dosis pueden empeorar la angina de pecho.



## AMLODIPINA [Comprimidos 5 y 10 mg]



### Consejos y advertencias

- Puede alterar la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus.
- Lactancia: riesgo bajo, se excreta en leche materna en escasa cantidad. Dado que la eliminación del fármaco es muy lenta, pueden ser preferibles alternativas conocidas más seguras, especialmente durante el periodo neonatal y en caso de prematuridad.



### Puntos claves

- Fármaco de primera línea para pacientes hipertensos mayores de 60 años (junto a enalapril y las tiazidas). Objetivo de la terapia: PAS < 150 mmHg y PAD < 90 mmHg.
- De elección en el tratamiento de Hipertensión sistólica aislada, hipertensión arterial asociada a uso de AINES, inmunosupresores, eritropoyetina y cocaína, también en la hipertensión arterial asociada a enfermedad carotídea.
- La asociación de antagonistas cálcicos con IECA o ARA II parece ser más efectiva que la asociación IECA-TZ en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, fundamentalmente en no obesos<sup>2</sup>
- Presenta efecto neutro sobre el perfil lipídico.
- Previene el vasoespasmo y la disfunción endotelial.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mario Bendersky. Los antagonistas cálcicos y la prevención cardiovascular Rev Fed Arg Cardiol 2005; 34: 55-60
2. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, and colls. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417

# ATENOLOL [Comprimidos 50 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### Betabloqueantes

#### Se los clasifica en :

- Selectivos: a bajas concentraciones bloquean principalmente los receptores  $\beta_1$ . Dicha selectividad es un fenómeno dosis-dependiente (atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol).
- A las dosis habituales, estos BB presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas similares a las de los BB no-selectivos.
- No selectivos: bloquean competitivamente los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (propranolol, timolol).
- Mixtos: bloquean los receptores  $\alpha$ -y  $\beta$ -adrenérgicos (carvedilol, labetalol).

#### Características generales

Grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

En la actualidad los BB ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor).

En pacientes con hipertensión arterial, su utilización está limitada a aquellos que padecen en forma concomitante cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas por aumento del automatismo.

En pacientes con trastornos metabólicos asociados o diabetes mellitus la utilización de los BB tradicionales debería limitarse,

## ATENOLOL [Comprimidos 50 mg]



### Grupo terapéutico y sus características

dicha contraindicación probablemente sea menor con carvedilol o nebivolol, que no perturban los parámetros metabólicos.

No se aconseja la utilización de estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y angina de pecho vasoespástica demostrada.

En pacientes con asma bronquial se sugiere el uso de BB cardioselectivos, cuando su indicación sea imprescindible.

Algunos BB presentan propiedades vasodilatadoras directas secundarias al bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (carvedilol, labetalol), a la liberación de óxido nítrico a (nebivolol) o a la estimulación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos (celiprolol).

El carvedilol, labetalol y nebivolol no alteran el peso, el perfil lipídico ni el metabolismo de la glucosa.



### Acción terapéutica

Antihipertensivo, antiarrítmico y antianginoso



### Mecanismo de acción

Bloqueante B cardioselectivo. Disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad, disminuyendo así el consumo de oxígeno miocárdico.



### Indicaciones

- Hipertensión arterial, principalmente pacientes con problemas de salud específicos (enfermedad coronaria, fibrilación o aleteo auricular, hipertiroidismo)
- Cardiopatía isquémica
- Taquiarritmias supraventriculares para disminuir la respuesta ventricular <sup>2</sup>



### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga, clase o sus componentes.
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado.



## Contraindicaciones

- Bradicardia sinusal extrema, menor a 50 latidos por minuto
- Síndrome de nódulo sinusal enfermo.
- Insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico.
- Insuficiencia hepática.
- Feocromocitoma sin tratamiento.
- Gota.
- Embarazo: categoría D de la FDA.
- Lactancia: riesgo muy alto. Evitar su uso.

**Contraindicaciones relativas:** intolerancia a la glucosa, enfermedad vascular periférica, EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma<sup>5</sup>. El atenolol a dosis elevadas puede bloquear receptores B1 y B2.



## Interacciones

**Metabolismo:** se absorbe de forma incompleta (50%) por vía oral y se metaboliza escasamente por el hígado. Presenta poca unión a proteínas plasmáticas. Se elimina por heces y por vía renal casi sin biotransformarse.

- Efecto sinérgico con otros hipotensores de diferente mecanismo de acción (IECA, diuréticos, AC, nitratos) y riesgo de hipotensión con psicofármacos (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos).
- La asociación con verapamilo o diltiazem empeora la conducción A-V con el consiguiente riesgo de bloqueo.
- La digoxina aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo A-V.
- Hipoglucemiantes orales: a través del bloqueo de receptores B2 pueden suprimir los síntomas de la hipoglucemia. Asociada a insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico.
- Pueden disminuir el efecto de los broncodilatadores.
- No asociar a derivados de la ergotamina.



## Efectos adversos

- En casos aislados, bradicardia.

## ATENOLOL [Comprimidos 50 mg]



### Efectos adversos

- Hipotensión.
- Bloqueo A-V, insuficiencia cardíaca.
- Disfunción sexual.
- Frialdad de las extremidades, fatiga muscular, mareos, depresión.
- Trastornos del sueño, crisis asmática o hipoglucemias.
- Fenómeno de Raynaud.



### Dosificación y modos de administración

Puede administrarse en una única toma diaria.

**HTA:** dosis inicial de 25 a 50 mg/día, única toma, después de 7 a 14 días puede aumentar la dosis hasta 100 mg si no se logra control de TA. En ancianos considerar dosis bajas de inicio (25 mg/día)<sup>3</sup>.

**Angina de pecho:** dosis inicial 50 mg/día 1 vez al día, máximo 200 mg/día.

**Fibrilación auricular** (control de la FC). Dosis de mantenimiento 25 a 100 mg una vez al día<sup>4</sup>.



### Consejos y advertencias

Es conveniente realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Atenolol, para evaluar la FC y la presencia de trastornos de la conducción auriculoventricular que contraindiquen su utilización.

**Diabetes:** utilizar con precaución en pacientes con diabetes mellitus; puede potenciar la hipoglucemia y/o enmascarar los signos y síntomas.

- Cuando se administran junto a agentes broncodilatadores pueden producir supresión de su efecto, tratar de evitar el uso de atenolol en pacientes con asma . Si el uso es necesario iniciar con dosis bajas de atenolol y asegurar el acceso a broncodilatadores, si se requieren dosis mayores a 50 mg, dividir las mismas para evitar picos plasmáticos altos.
- Este fármaco interfiere con la modulación de la reacción alérgica, y puede aumentar el riesgo de reacciones anafilácticas. Además, los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento con adrenalina.



## Consejos y advertencias

- Puede agravar los síntomas de insuficiencia cardíaca o arteriopatía periférica.
- Evitar en pacientes con angina de Prinzmetal, ya que pueden empeorar la angina.
- Usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas, el atenolol atraviesa poco la barrera hematoencefálica, motivo por el cual estos efectos son poco frecuentes.
- En ancianos: la bradicardia puede ser observada con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad). En estos pacientes la vida media plasmática es marcadamente más larga debido a la disminución del Clearance de Creatinina.
- Ajustar la dosis a la función renal, con Clearance de Creatinina (Cl CR) de 10 a 35% la dosis máxima es de 50 mg/día, con Cl CR menor a 15 la dosis máxima es de 25 mg/día.
- **No interrumpir el tratamiento bruscamente**, ya que puede provocar trastornos del ritmo, infarto de miocardio o muerte súbita. Disminuir la dosis en no menos de 2 semanas, controlar al paciente y recomendar que no realice actividad física durante la disminución de dosis.



## Puntos claves

- Los betabloqueantes no se recomiendan actualmente como terapia inicial para el tratamiento de la hipertensión arterial, excepto indicaciones específicas (paciente con enfermedad coronaria), ya que han presentado efectos adversos a nivel cardiovascular, especialmente en personas mayores de 60 años<sup>6-7</sup>.
- Pueden ser considerados para el tratamiento en pacientes jóvenes si los IECA o ARAll están contraindicados o no se toleran, y para mujeres en edad fértil.



## Puntos claves

- Son de elección en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, ya que reducen la mortalidad por eventos cardiovasculares.
- No suspender bruscamente el tratamiento.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johannes FE Mann J, MD. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension Mar 30, 2017.
2. Basile J, Bloch M. Overview of hypertension in adults. UpToDate Mar 02, 2016.
3. Atenolol: Drug information. UpToDate . Julio 2017
4. Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert and calls. 2014 AHA ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology Dec 2014, 64 (21) 2246-2280; DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
5. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Hipertensión Arterial. Revista Argentina de Cardiología. vol 81 suplemento 2 / agosto 2013
6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, and colls. 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(1):3. Pub med
7. 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(20):2706.



## Grupo terapéutico y sus características

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

### Características de los IECA

Los fármacos inhibidores de la enzima angiotensina convertida (IECA) determinaron un gran avance en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca. Por su mecanismo de acción, los IECA presentan una serie de ventajas respecto a otros fármacos antihipertensivos, lo que permite su utilización en tratamientos crónicos, como por ejemplo para pacientes con diabetes.

Todos los IECA presentan una eficacia terapéutica similar en los tratamientos de hipertensión y de insuficiencia cardíaca.

### Producen dos efectos principales:

- Impiden la formación de la angiotensina II y por ende los efectos hormonales que produce la misma, como vasoconstricción, facilitación simpática, estimulación de secreción de aldosterona y de vasopresina, retención de sodio y agua, efectos mitogénicos y profibróticos. La angiotensina II está implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, la progresión de la insuficiencia renal crónica y en la enfermedad vascular arterioesclerótica.
- Evitan la lisis de la bradikinina (BK) que realiza la ECA (también llamada Kininasa II); la bradikinina produce vasodilatación arterial y venosa, aumento de óxido nítrico y del EDHF (Endotelial Derived Hyperpolarizing Factor), aumento de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), antiagregación plaquetaria, reducción de hipertrofia miocítica y de fibrosis miocárdica<sup>1</sup>.

Principales logros de la intervención terapéutica sobre el sistema Renina Angiotensina mediante IECA:





## Grupo Terapéutico y sus características

- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: reducción de morbi-mortalidad<sup>2-3-4</sup>.
- Prevención secundaria post-IAM. Especialmente en casos de disfunción ventricular<sup>5-6</sup>.
- Protección renal en prevención primaria (prevención de la nefropatía incipiente), secundaria (prevención de la nefropatía establecida) y terciaria (evitar el pasaje de nefropatía a insuficiencia renal terminal) en diabetes tipo 1. Prevención primaria y secundaria en diabetes tipo<sup>2</sup>.
- Detención o freno de la evolución de la IRC en nefropatías no diabéticas<sup>7-8</sup>.
- Prevención cardiovascular primaria en el paciente hipertenso, especialmente en casos de diabetes<sup>9</sup>.
- Prevención cardiovascular secundaria en el paciente de alto riesgo, incluso en ausencia de HTA<sup>10</sup>.

Una metanálisis de estudios randomizados, que tenía como objetivo evaluar críticamente la eficacia de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes con enfermedad coronaria estable sin insuficiencia cardíaca (61.961 pacientes que fueron seguidos por un promedio de 3.2 años) concluyó que los mismos reducen el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, angina, insuficiencia cardíaca y revascularización cuando se los compara con placebo, pero no cuando se los compara con controles activos (antagonistas cálcicos o tiazidas). Incluso en comparación con placebo, los beneficios solo se observaron en los trabajos que incluían pacientes con alto riesgo basal y no en aquellos con bajo riesgo. Por lo tanto la recomendación de indicar inhibidores del sistema renina angiotensina a todos los pacientes coronarios no está apoyada en la evidencia<sup>11</sup>.



### Acción terapéutica

Antihipertensivo, efecto sinérgico con otros hipotensores de diferente mecanismo de acción (por ejemplo bloqueantes cálcicos, diuréticos).



### Mecanismo de acción

Inhibe la enzima convertidora de angiotensina (IECA), lo que lleva a una disminución de angiotensina II en plasma, descenso de la secreción de aldosterona (que puede causar aumento de la potasemia) y bloqueo de la degradación de bradiquinina, siendo el efecto final una disminución de la resistencia periférica, con aumento del volumen minuto (sin modificación de la frecuencia cardíaca), y aumento del flujo sanguíneo renal.



### Indicaciones

- Hipertensión arterial esencial (ver puntos clave)
- Insuficiencia cardíaca con deterioro en la fracción de eyección fracción de eyección <40%, sintomática o asintomática, clase funcional I a IV <sup>12</sup>.



### Contraindicaciones

- Embarazo: categoría D de la FDA.
- Hipersensibilidad a la droga, clase o componentes.
- Antecedentes de angioedema ideopático o hereditario.
- Estenosis de arteria renal bilateral con disminución del FG mayor al 25%.



### Interacciones

**Metabolismo:** excreción renal. El 94% de la dosis se recupera en forma de enalaprilato o Enalapril en orina o heces.

- Diuréticos ahorradores de potasio: riesgo hiperpotasemia (por disminución de la excreción de potasio).

## ENALAPRIL [Comprimidos 10 mg]



### Interacciones

- Antiácidos: pueden disminuir la absorción del enalapril.
- AINES (antiinflamatorios no esteroideos): disminución del efecto antihipertensivo (por retención de sodio).
- Litio: riesgo de toxicidad por litio (por disminución de su excreción).
- Inhibidores de DPP4 (Vildagliptina): aumenta el riesgo de angiodema (por disminución de la degradación de la sustancia P).
- Sulfonilureas: aumenta el efecto hipoglucemiante (por inhibición de la degradación de la sustancia P).
- Los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente aquellos en los que la terapia diurética fue instituida recientemente, ocasionalmente pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial al inicio del tratamiento con enalapril. Observar al paciente luego de la primera dosis.



### Efectos adversos

- El efecto adverso más frecuente es la tos seca.
- Hiperkalemia.
- Aumento de la creatinina. Insuficiencia renal.
- Neutropenia.
- Pancreatitis. Hepatotoxicidad.
- Raramente: fatiga, astenia, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, náuseas, calambres musculares y erupción cutánea.
- En menos del 1% de los casos: edema angioneurótico en cara, extremidades, glotis, lengua o laringe.



### Dosificación y modos de administración

**Adultos con HTA:** comenzar con dosis de 5 mg/día e ir ajustando el tratamiento (en aquellos pacientes mayores de 65 años, con insuficiencia cardíaca o renal o que se encuentren bajo tratamiento diurético es conveniente comenzar con dosis de 2,5 mg).



## Dosificación y modos de administración

- Se puede administrar una o dos veces al día. La dosis diaria en HTA es de 5 a 40 mg, en una toma (pero se ha visto que 10 mg dos veces al día da mejor control de la TA que 20 mg en una toma)<sup>13</sup>.
- Insuficiencia cardíaca: comenzar con 2,5 mg cada 12 horas, ir aumentando paulatinamente la dosis a lo largo de 2 a 4 semanas, hasta lograr la dosis objetivo (10 a 20 mg 2 veces al día)<sup>14</sup>.
- Puede administrarse en cualquier momento del día, los alimentos no modifican su absorción.
- Dosis máxima: 40 mg/día.



## Consejos y advertencias

### Ajuste de dosis en Insuficiencia renal

clearance de creatinina 30 a 80 ml/min: dosis inicial 5 mg/día.

clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min: dosis inicial 2,5 mg/día, con ajuste progresivo hasta que la presión esté controlada.

- Puede observarse un incremento en los niveles de urea y creatinina luego del inicio del tratamiento que generalmente carece de importancia clínica.
- Solicitar creatinina y ionograma sérico a la semana de inicio del tratamiento.
- Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pues puede producirse un aumento significativo del mismo, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal.
- Precaución en pacientes con creatinina mayor a 3%, la forma activa del enalapril se elimina inalterada por orina, motivo por el cual en caso de insuficiencia renal, éste puede acumularse, ajustar dosis a clearance de creatinina.
- Si el potasio sérico es  $> 5,5$  mEq/L, la dosis debe reducirse a la mitad; si es  $> 6$  mEq/L, debe suspenderse <sup>15</sup>.

**ENALAPRIL** [Comprimidos 10 mg]**Consejos y advertencias**

- Como el angioedema puede desarrollarse en cualquier momento del tratamiento, recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente ante cualquier signo o síntoma que lo sugiera (hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, dificultad para tragar o respirar) y suspender el medicamento hasta ser evaluado.
- Si el paciente desarrolla ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y consultar.
- Para evitar episodios de hipotensión arterial al iniciar el tratamiento recomendamos, especialmente en pacientes que hayan padecido desequilibrios hidroelectrolíticos, iniciar el tratamiento con dosis bajas e ingerirlo al acostarse, luego aumentar lentamente y controlar al paciente estrechamente ante cada aumento de dosis (especialmente las primeras dos horas).
- Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, cirrosis, HTA o estenosis renal, pueden presentar daño renal preexistente y por lo tanto pueden desarrollar insuficiencia renal al principio del tratamiento, en estos casos iniciar con dosis bajas, y extremar las precauciones al aumentar la dosis. Controlar con función renal y en caso de ser necesario disminuir dosis o suspender el tratamiento.
- Precaución en casos de obstrucción de salida del VI (estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva), riesgo de isquemia por reducción del riego coronario.
- En pacientes tratados con sulfonilureas, se recomienda reforzar el control glucémico y recordar las pautas de alarma de hipoglucemia.
- En mujeres en edad fértil sexualmente activas, enfatizar el uso de métodos anticonceptivos por el potencial efecto teratogénico del enalapril, o utilizar otro agente antihipertensivo.
- Lactancia: riesgo muy bajo. Se excreta en cantidades insignificantes por leche materna, es compatible con la lactancia

**Puntos claves**

Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de:

- Hipertensión asociada a diabetes (por su efecto nefroprotector).
- Hipertensión asociada a enfermedad renal crónica.
- Hipertensión asociada a hipertrofia ventricular izquierda (facilita la regresión de la hipertrofia).
- Insuficiencia cardíaca principalmente con disfunción sistólica.

La inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona disminuye la aparición de nuevos casos de diabetes en los pacientes hipertensos.

**CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. De la Serna F. Insuficiencia Cardíaca Crónica. Editorial Federación Argentina de Cardiología 3ra. Edición .2010.
2. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293-302.
4. Escasany AA, Durán M, Arnau JM, Rodríguez D, Fadini ED, Casas J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia car-díaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:715-34.
5. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Markham A, Spencer CM, Jarvis B. Irbesartan: an updated review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000; 59:1187-206.
7. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:1787-92.
8. Jaffar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
9. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
11. Bangalore Sripal, Fakhri Robert, Wandel Simon, Toklu Bora, Wandel Jasmin, Messerli Franz H et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials *BMJ* 2017; 356 :j4
12. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso insuficiencia cardíaca crónica. 2016
13. Opie LH. In Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3rd. Edition. University Cape Town Press, South Africa, 1999
- 14-15. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso insuficiencia cardíaca crónica. Revista argentina e Cardiología. Vol 84 Suplemento 3 Octubre 2016

# FUROSEMIDA [Comprimidos 40 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### Diuréticos de asa

Se los considera como los diuréticos de máxima eficacia. Bloquean la reabsorción de Na en la porción ascendente del asa de henle.

Producen rápidamente una diuresis intensa dependiente de la dosis de duración relativamente corta.

Son útiles sobre todo en situaciones en las que es necesaria una diuresis eficaz y rápida, como la reducción del edema pulmonar agudo secundario a insuficiencia ventricular izquierda. También se utilizan para tratar el edema asociado a enfermedades renales o hepáticas y se administran a dosis altas en el tratamiento de la oliguria por insuficiencia renal crónica. Los diuréticos de asa pueden ser eficaces en pacientes que no responden a los diuréticos tiazídicos.

Debido a su duración de acción más corta, el riesgo de hipopotasemia puede ser menor con los diuréticos de asa que con los diuréticos tiazídicos; si es preciso, se pueden administrar diuréticos ahorradores de potasio para la prevención de la hipopotasemia.

Se debe tener precaución en su uso ya que pueden producir hipovolemia, y un uso excesivo puede provocar deshidratación grave con posibilidad de colapso circulatorio<sup>1</sup>.



### Acción terapéutica

Diurético. La furosemida por vía oral produce diuresis en los 30-60 minutos de la administración, con el efecto diurético máximo en 1-2 horas. La acción diurética dura 4-6 horas. La furosemida intravenosa produce diuresis a los 5 minutos, con el efecto diurético máximo en 20-60 minutos y diuresis completa en 2 horas<sup>2</sup>.



**FUROSEMIDA** [Comprimidos 40 mg]**Mecanismo de acción**

Inhibe la absorción de cloro y sodio en la porción ascendente del asa de Henle, aumentando así la excreción urinaria de Na y agua osmóticamente ligada.

**Rp.** **Indicaciones**

Tratamiento del edema causado por insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, insuficiencia renal y síndrome nefrótico, tanto en niños como en adultos, cuando se necesita un diurético potente.

En el síndrome ascítico edematoso: el diurético de elección es la espironolactona, pero de inicio puede utilizarse furosemida para obtener una rápida diuresis.

**Contraindicaciones**

- Embarazo: categoría de riesgo C de la FDA.
- Hipersensibilidad a la droga, clase y/o sus componentes.
- Pacientes alérgicos a las sulfonamidas.
- Anuria.
- Coma hepático.
- En caso de depleción de electrolitos, el tratamiento no debería iniciarse hasta que la situación se normalice.
- Contraindicaciones relativas: diabetes, gota.

**Interacciones****Metabolismo:** excreción renal.

- Con aminoglucósidos: puede aumentar la nefro y la ototoxicidad.
- Con digitálicos: puede producir intoxicación digitálica.
- Puede aumentar la concentración plasmática de: anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales y clorfibrato.
- Pueden generar intoxicación por salicilatos por competir en la excreción renal.
- Potencian el efecto de otros antihipertensivos.
- No administrar junto a sucralfato, separarlo 2 horas.



## Interacciones

- No asociar con litio ya que disminuye su excreción.



## Efectos adversos

- Deshidratación.
- Hipotensión ortostática.
- Alteraciones electrolíticas: hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia.
- Si existe hipercalcemia, con la administración de furosemida puede producirse nefrocalcinosis o nefrolitiasis.
- Hiperuricemia.
- Acúfenos o deterioro reversible o irreversible de la audición, relacionado generalmente con la asociación a otras drogas ototóxicas, insuficiencia renal severa, dosis excesivas o alta velocidad de infusión.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Alteraciones gastrointestinales.
- Menos frecuentemente: bradicardia, visión borrosa, diarrea, cefaleas, aumento de sensibilidad de la piel a la luz solar.
- Raramente: rash cutáneo, fiebre, dolor de garganta, artralgias, alteración de la audición.
- Puede activar o exacerbar una crisis de LES.



## Dosificación y modos de administración

- Adultos dosis de inicio: 20 a 40mg/día, dividido en una o dos tomas.
- Insuficiencia cardíaca: iniciar con 20 a 40 mg/día y evaluar respuesta. Si la respuesta no es la esperada la dosis puede incrementarse en 20 a 40 mg por toma, cada de 6 a 8 hs.
- La dosis media suele ser 20 mg/24 hs.
- Dosis máxima: 600 mg/día dividido en 3 o 4 tomas.
- Los comprimidos se ingieren a la mañana en ayunas y con un poco de líquido en caso de una toma diaria. La dosis y el intervalo entre dosis son individualizados a cada paciente<sup>3</sup>. La dosis de mantenimiento habitualmente se indica en una a dos tomas diarias.

**FUROSEMIDA** [Comprimidos 40 mg]**Consejos y advertencias**

- Ante la posibilidad de que se produzcan desequilibrios hidroelectrolíticos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) se debe prestar atención: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.
- Solicitar monograma y función renal de forma frecuente los primeros meses de tratamiento, y luego periódicamente sobre todo en presencia de síntomas. También determinar calcemia y magnesemia de control.
- Los pacientes cirróticos con ascitis que inician el tratamiento deben ser estrictamente controlados (incluso en el hospital) ya que las alteraciones repentinas en el balance hidroelectrolítico pueden generar un coma hepático.
- La hipopotasemia es más frecuente en pacientes cirróticos, los que utilizan corticoides, o aquellos que tienen una ingesta inadecuada de electrolitos; esto podría evitarse, o tratarse mediante el uso de diuréticos ahorradores de potasio o sus suplementos, tales como alimentos con un alto contenido de potasio.
- Es posible que aumente los niveles de ácido úrico y glucosa en sangre, controlar el tratamiento.
- Buscar la menor dosis efectiva para cada paciente, las dosis altas tienen más probabilidades de desarrollar efectos adversos.
- Al igual que con muchos otros medicamentos, los pacientes deben ser observados regularmente por la posible ocurrencia de discrasias sanguíneas, daño hepático o renal, u otras reacciones idiosincrásicas.
- Ante la falta de respuesta al tratamiento con diuréticos debemos evaluarla falta de adherencia al tratamiento farmacológico o el no cumplimiento de la dieta hiposódica.
- Deben suspenderse paulatinamente, ya que puede producirse efecto rebote por exceso de aldosterona.
- Lactancia: riesgo bajo. Precaución, el uso prolongado puede inhibir la producción de leche.



## Puntos claves

- Es la droga más representativa del grupo.
- Su efecto diurético es potente.
- Reduce grandes volúmenes de agua y sal en períodos cortos de tiempo.
- Para mantener su efecto debe ser utilizada varias veces en el día.
- Las alteraciones hidroelectrolíticas son su efecto adverso más común.
- Diurético especialmente útil en enfermedad renal (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73m).
- En el paciente con insuficiencia cardíaca los diuréticos son las drogas que más rápidamente impactan en el estado clínico, ya que producen mejoría sintomática a corto plazo. Se debe evaluar la respuesta al tratamiento pesando al paciente, se considera una buena respuesta el descenso de 0,5 a 1 kg/día.
- Si no se logra la pérdida de peso adecuada se pueden asociar otros diuréticos, como espironolactona, o incluso utilizar triple terapia diurética agregando tiazidas.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico, la biodisponibilidad de la droga puede llegar a reducirse a un 30% por edema de la pared intestinal, requiriéndose en este caso la aplicación endovenosa de la droga.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS.Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/20.2.html#Js5422s.20.2> (última visita 26-7-16)
2. OMS.Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/20.2.html#Js5422s.20.2> (última visita 26-7-16)
3. Furosemide: Drug information. UpToDate. (última visita 28/7/17)



# LOSARTÁN [Comprimidos 50 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII).**

Características generales de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)

El tratamiento con Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) constituye en la actualidad una de las claves del manejo de la enfermedad cardiovascular y renal aunque ciertos efectos secundarios limitan su utilización. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se presentan como una alternativa a los anteriores pero con un perfil de efectos secundarios más favorable. Las recomendaciones actuales del Joint National Committee y de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión indican los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en aquellos casos en que existe una indicación especial de usar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, pero un efecto secundario lo impide<sup>1</sup>.

En una revisión sistemática que evaluó los beneficios y riesgos de los ARA II, comparados con IECA y placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, los ARA II no demostraron ser superiores a los IECA ni a placebo en la reducción de mortalidad total, hospitalizaciones, infarto de miocardio ni ACV, pero los abandonos de tratamientos por aparición de efectos adversos fueron menores con los ARA II. La revisión concluyó además que la combinación de IECA y ARA II no reduce la mortalidad ni las hospitalizaciones pero sí incrementa la suspensión de tratamientos por la aparición de efectos adversos<sup>2</sup>

Los ARA-II y los IECA coinciden en su intervención sobre el sistema renina angiotensina con el fin de evitar los efectos perjudiciales de la angiotensina II (vasoconstricción coronaria y periférica, aumento del consumo de oxígeno en el miocardio y de la frecuencia cardíaca, producción de aldosterona entre otras).

**LOSARTÁN** [Comprimidos 50 mg]**Grupo terapéutico y sus características**

Existen múltiples estudios que demuestran la capacidad de los ARA-II para disminuir la presión arterial en todos los grados de HTA. Los ARA-II ocasionan descensos de la presión arterial similares a los observados con fármacos IECA, betabloqueantes, antagonistas del calcio o diuréticos. Respecto a las posibles diferencias entre los distintos ARA-II, un metaanálisis de 43 ensayos aleatorizados controlados con placebo sugirió una eficacia comparable entre losartán, valsartán, irbesartán y candesartán<sup>3</sup>.

Los ARA-II han demostrado ser fármacos antihipertensivos efectivos y seguros y, además, ejercen efectos beneficiosos independientes de su acción antihipertensiva en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatías<sup>4</sup>.

**Acción terapéutica**

Antihipertensivo, efecto sinérgico con otros hipotensores de diferente mecanismo de acción (por ejemplo bloqueantes cálcicos).

**Mecanismo de acción**

Antagonista competitivo y reversible del receptor de la angiotensina II, presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal.

En el organismo se transforma en un metabolito 10 a 40 veces más activo, que se comporta como antagonista irreversible. Al limitar las funciones de la angiotensina II produce reducción de la resistencia periférica y de la volemia, reduciendo la presión arterial.

**Rp. Indicaciones**

- Los ARA II pueden indicarse en las siguientes situaciones cuando los IECA no sean tolerados:
- Hipertensión arterial esencial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Nefropatía diabética (diabéticos tipo 2 con proteinuria e hipertensión).



## Contraindicaciones

- Embarazo: categoría D de la FDA.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la droga.
- Coadministración con aliskiren en pacientes diabéticos.
- Colestasis.
- Hiperaldosterismo primario (el tratamiento con losartan aumenta los niveles de aldosterona).



## Interacciones

**Metabolismo:** metabolismo hepático, cit P450. Estudios in vitro indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 están implicados en la biotransformación de losartan en sus metabolitos. Excreción: renal.

- Antiácidos: pueden disminuir su absorción.
- Drogas que pueden elevar el K (diuréticos ahorradores de potasio) ponen al paciente en riesgo de hiperkalemia, controlar con ionograma.
- AINES (antiinflamatorios no esteroideos): disminuyen el efecto antihipertensivo (por retención de sodio).
- En pacientes de edad, deplecionados de volumen y que consumen AINES puede producirse deterioro de la función renal, controlar con laboratorio en el caso de tratamiento
- Litio: toxicidad por litio (por disminución de su excreción). Monitorear los niveles séricos del psicofármaco.
- Inhibidores de DPP4 (vildagliptin): aumenta el riesgo de angioedema (por disminución de la degradación de la sustancia P).
- Hipoglucemiantes orales: aumenta el efecto hipoglucemiante (por inhibición de la degradación de la sustancia P).
- IECA: la asociación con losartan no mejora los resultados terapéuticos, aumentando los riesgos de hiperkalemia e insuficiencia renal. En general no se recomienda el doble bloqueo del SRA. Tampoco asociar a aliskiren.



**LOSARTÁN** [Comprimidos 50 mg]**Efectos adversos**

- El losartan, al igual que el resto de los ARA-II, son fármacos en general bien tolerados, con una frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos similares al placebo.
- Deterioro de la función renal.
- Hiperpotasemia.
- Trastornos digestivos inespecíficos.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Raramente: hipotensión sintomática, mareos, elevación de transaminasas, anemia, neutropenia.

**Dosificación y modos de administración**

- Su absorción no se ve modificada por la presencia de alimentos.
- Adultos con HTA dosis inicial de 50 mg/día, única toma.
- En pacientes previamente tratados con diuréticos o sospechosos de posible depleción intravascular iniciar el tratamiento con 25 mg/día.
- Insuficiencia cardíaca: comenzar con 25 mg/día, ir aumentando paulatinamente hasta llegar a 50 mg/día.
- En pacientes mayores de 75 años, insuficientes renales o en diálisis o con insuficiencia hepática leve a moderada comenzar con 25 mg/día.
- Dosis máxima: 100 mg/día.

**Consejos y advertencias**

- Se recomienda solicitar ionograma y creatinina a la semana de iniciado el tratamiento.
- En pacientes deplecionados de volumen, hiponatrémicos o aquellos que utilizan altas dosis de diuréticos, puede producirse hipotensión arterial al iniciar el tratamiento. Corregir el desequilibrio metabólico antes de iniciar el tratamiento.
- Los fármacos que inhiben la función del sistema renina angiotensina (SRA) pueden generar alteración de la función renal sobre todo en aquellos pacientes que dependen de ese



## Consejos y advertencias

sistema para mantener una función renal normal (insuficiencias cardíacas severas, estenosis de arteria renal, depleción de volumen o con insuficiencia renal crónica). Monitorear la función renal periódicamente en estos pacientes. Considerar la discontinuación del tratamiento en pacientes que desarrollan deterioro de la función renal clínicamente significativo.

- Monitorear periódicamente el K<sup>+</sup>, puede ser necesario suspender el tratamiento.
- Precaución en mujeres en edad fértil sexualmente activas: se recomienda enfatizar el uso de métodos anticonceptivos por el potencial efecto teratogénico del losartan, o utilizar otro agente antihipertensivo.
- Lactancia materna: riesgo bajo. Hasta conocer más datos sobre este fármaco, son preferibles alternativas conocidas más seguras, en especial en el periodo neonatal y en caso de prematuridad.



## Puntos claves

- El losartan es una alternativa para pacientes que tienen indicación de recibir un IECA pero desarrollaron algún efecto adverso a los mismos.
- La inhibición del sistema renina angiotensina (SRA) que producen los ARA-II disminuye la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en los pacientes hipertensos, efecto compartido con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>5</sup>.
- Tiene efecto nefroprotector, se recomienda su uso en pacientes con diabetes mellitus, y aquellos pacientes con enfermedad renal.
- Reduce la tasa de progresión de la nefropatía (necesidad de diálisis o trasplante renal) en pacientes hipertensos con diabetes asociada a enfermedad renal.
- Facilita la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (al igual que los IECA).

**CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Jaimes Cadena Marlon Orlando, Burgos Portillo Roxana Bernardet. LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II A LA LUZ DE LOS ESTUDIOS DE MAYOR IMPACTO. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2009 [citado 2017 Ago 19]; 15( 2 ): 58-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582009000200010&lng=e](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582009000200010&lng=e)
2. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;
3. Juan Tamargo , Ricardo Caballero , Ricardo Gómez , and colls. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(C):10-24 - Vol. 6 Núm.Supl.C DOI: 10.1157/13092029
4. Juan Tamargo , Ricardo Caballero , Ricardo Gómez , and colls. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(C):10-24 - Vol. 6 Núm.Supl.C DOI: 10.1157/13092029
5. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Hipertensión Arterial. Revista Argentina de Cardiología. vol 81 suplemento 2 / agosto 2013

# HIDROCLOROTIAZIDA [Comprimidos 25 mg]



## Grupo terapéutico y sus características

### Diuréticos Tiazídicos:

**Integrantes del grupo:** Hidroclorotiazida, indapamida, clortalidona. (simil-tiazidas)

- Producen una reducción promedio de 10 a 15 mmHg de la PAS y de 5 a 10 mm Hg de la PAD.
- Tienen un efecto residual importante luego de su discontinuación.
- Su efecto diurético se ve potenciado cuando se asocian a una restricción moderada de sodio en la dieta.
- Pueden utilizarse en combinación con diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona y el amilorida para prevenir la hipopotasemia y la pérdida urinaria de magnesio.
- La indapamida es mas potente que la hidroclorotiazida<sup>1</sup>, en dosis bajas es una droga segura, especialmente en los individuos que tienen trastornos en los lípidos o alteración del metabolismo de la glucosa (intolerancia o diabetes).
- La clortalidona es aproximadamente 1,5 a 2,0 veces más potente que la hidroclorotiazida, y la primera tiene una duración de acción mucho más larga, pero la hipokalemia es más frecuente con clortalidona hidroclorotiazida<sup>2-3</sup>.



## Acción terapéutica

Antihipertensivo, efecto sinérgico con otros hipotensores de diferente mecanismo de acción (por ejemplo IECA o antagonistas de la angiotensina II).



## Mecanismo de acción

La hidroclorotiazida posee efectos a corto y largo plazo. En principio produce un efecto hemodinámico que consiste en la reducción del líquido extracelular y del volumen plasmático. A largo plazo reduce la resistencia vascular sistémica, por un mecanismo aún no aclarado.

**HIDROCLOROTIAZIDA** [Comprimidos 25 mg]**Rp.** Indicaciones

- Hipertensión arterial, HTA sistólica aislada.
- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada.



## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga, clase o componentes.
- Hipersensibilidad a derivados de las sulfonamidas.
- Anuria.
- Insuficiencia renal con filtrado glomerular menor a 30 ml/min.
- Insuficiencia hepática.
- Gota.
- Ictericia neonatal.
- No asociar a dofetilide.
- Embarazo: utilizar solamente en casos estrictamente necesarios, si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto. No hay datos de estudios controlados en humanos, pero las revisiones retrospectivas han mostrado un aumento del riesgo de malformaciones asociadas con diuréticos tiazídicos.
- Contraindicación relativa: intolerancia a la glucosa.



## Interacciones

**Metabolismo:** la hidroclorotiazida no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por excreción renal.

- Los corticoides, la ACTH, la amfotericina B y el itraconazol pueden disminuir los efectos natriuréticos y diuréticos e intensificar la hipopotasemia.
- Asociada a amiodarona puede aumentar el riesgo de arritmias relacionadas a hipopotasemia.
- Puede generar toxicidad por litio (por disminución de la excreción renal del estabilizador) o por asociación con hipokalemia.
- Pueden disminuir el efecto de los fibratos.



### Efectos adversos

- Boca seca, náuseas, vómitos, cansancio o debilidad, calambres.
- Disfunción sexual
- Puede elevar los niveles de glucosa, colesterol y ácido úrico.
- Hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipercalcemia.
- Hipotensión, arritmias.
- Hipersensibilidad (en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma), fotosensibilidad, rash, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson.
- Toxicidad hematológica.
- Exacerbación del Lupus eritematoso sistémico.
- Glaucoma.



### Dosificación y modos de administra

La mayoría de los pacientes responden a dosis de 12,5 a 25 mg/día, única toma diaria.

De utilizarse para el tratamiento de edemas la dosis es de 25 mg a 100 mg/día, en una o dos tomas diarias, siendo de elección la furosemida en la mayoría de los casos.

Habitualmente las tiazidas se toman a la mañana, para que el efecto diurético no interfiera con el sueño.



### Consejos y advertencias

- En todos los pacientes que reciben diuréticos pueden producirse desequilibrios hidroelectrolíticos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia), sobre todo en ancianos. Los síntomas y signos que pueden advertir dicha situación son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

**HIDROCLOROTIAZIDA** [Comprimidos 25 mg]**Consejos y advertencias**

- La hipokalemia puede evitarse o tratarse mediante el uso de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos o alimentos ricos en dicho ion.
- Determinar electrolitos y función renal al inicio del tratamiento, y luego en forma periódica.
- Vigilar los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes con valores previos elevados.
- Los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico. Controlar el tratamiento antidiabético.
- Se han reportado casos de activación o exacerbación de lupus eritematoso sistémico.
- Lactancia: riesgo muy bajo, preferentemente no usar.

**Puntos claves**

- Los diuréticos reducen la TA con efectividad comparable a la de otros antihipertensivos, siendo su principal indicación la HTA sistólica aislada.
- Antihipertensivo de primera línea en pacientes ancianos con hipertensión arterial, ya que en mayores de 80 años reduce modestamente la incidencia de ACV.
- Drogas útiles en pacientes con HTA asociada a edemas.
- Eficaces en pacientes hipertensos con hipercalciuria y osteoporosis.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA .Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015 May;65(5):1041-6. Epub 2015 Mar 2. Pubmed
- 2-3. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension. 2012;59(6):1104. Epub 2012 Apr 30. Pubmed



## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

# | TABAQUISMO |

3



## 3 TABAQUISMO

El tabaco es el único producto legal que mata hasta la mitad de sus consumidores cuando se utiliza en la forma indicada por los fabricantes. A nivel mundial, causa la muerte de una persona cada seis segundos. El consumo de tabaco es un factor de riesgo para seis de las ocho causas principales de muerte en el mundo entero, así como para las cuatro enfermedades no transmisibles más prevalentes: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes<sup>1</sup>.

El Artículo 14 del Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud para el Control del Tabaco establece que el tratamiento del tabaquismo y la dependencia a la nicotina es un componente esencial de toda estrategia integral de control del tabaco.

### CITAS grupo

1. OPS. Informe sobre Control del Tabaco en la Región de las Américas. 2016



# NICOTINA

[Comprimidos y chicles 2 mg y 4 mg y parches 21 Mg]



## Grupo Terapéutico y sus características

### Terapia de reemplazo nicotínico.

Dejar de fumar implica un proceso de autoaprendizaje y autoconocimiento que el paciente va a recorrer. Cada persona tiene su manera de dejar de fumar, el equipo de salud está para acompañarlo en el proceso. La entrevista motivacional, y el abordaje cognitivo conductual son de mucha ayuda. consultar manual de autoayuda en [www.msal.gov.ar/tabaco](http://www.msal.gov.ar/tabaco).

El tratamiento farmacológico de la cesación tabáquica es una estrategia altamente costo-efectiva. Con su implementación, las tasas de éxito se elevan al doble o triple. Su acción se centra en el control de síntomas de abstinencia, y obtienen su mejor rendimiento cuando son parte de una estrategia de consejería y seguimiento para dejar de fumar ya sea presencial o telefónica.

Se recomienda el uso de terapia de reemplazo nicotínico en cualquiera de sus formas de presentación, ya que todas ellas aumentan significativamente las tasas de abstinencia<sup>1</sup>.

Se define como terapia de sustitución de nicotina a la administración de la misma por una vía diferente a la del consumo del cigarrillo, en una cantidad que fuera suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero que fuera insuficiente para crear dependencia<sup>2-3</sup>. Excluye al cigarrillo electrónico prohibido por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)



### Acción terapéutica

Alivio de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina como ayuda para dejar de fumar.

**NICOTINA** [Comprimidos y chicles 2 mg y 4 mg y parches 21 Mg]**Mecanismos de acción**

La nicotina parece actuar sobre distintas subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina de los ganglios autonómicos, médula adrenal, placa neuromuscular y del cerebro, en particular en el núcleo accumbens posee efecto estimulante sobre la vigilancia, alerta y rendimiento cognoscitivo, y un efecto recompensa sobre el sistema límbico.

**Rp.** Indicaciones

Tratamiento farmacológico de primera línea en cesación tabáquica.

**Contraindicaciones****Contraindicaciones absolutas:**

- Hipersensibilidad a la droga o sus componentes.
- Enfermedades de la piel que se compliquen con la colocación del parche o que aumenten la absorción de la nicotina. Aplicar los parches sobre la piel no dañada.

**Contraindicaciones relativas:**

- Arritmias graves, angina inestable y dentro de las 2 semanas de un infarto agudo de miocardio<sup>4</sup>.
- **Contraindicaciones relativas de los chicles:** trastornos odontológicos que no permitan la masticación de chicles.
- **Embarazo:** categoría D de la FDA.

**Interacciones**

- **Chicles y comprimidos dispersables:** evitar el consumo de bebidas ácidas (café y jugos cítricos) y alimentos desde los 15 minutos previos y durante su uso, ya que interfieren con la absorción de la nicotina.
- Saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, rosiglitazona, repaglinida, liraglutide, glipizida, glimepirida, dapaglifozina, exenatide: al asociarse con nicotina disminuyen su efecto hipoglucemiante, lo que podría causar **hiperglucemia**.

## NICOTINA [Comprimidos y chicles 2 mg y 4 mg y parches 21 Mg]



### Interacciones

- Posible disminución del efecto de la adenosina, controlar clínicamente al paciente.
- La asociación de vareniclina con parches de nicotina puede aumentar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales y generar discretos aumentos del abandono de tratamiento.
- Las dosis de teofilina, cafeína, imipramina, oxazepam, pentazona, propranolol, paracetamol, insulina y antagonistas adrenérgicos (prazosín, labetalol, etc.) pueden requerir una reducción tras la cesación del hábito de fumar. Las dosis de los agonistas adrenérgicos (isoproterenol, fenilefrina, etc.) pueden requerir un incremento tras la cesación del consumo de cigarrillos.



### Efectos adversos

- Palpitaciones, dolor torácico, insomnio, sueños vívidos.
- Trastornos gastrointestinales.
- Con los parches: reacciones cutáneas leves, se recomienda suspender su uso en caso de reacción severa (ocurre en menos del 5%).
- Efectos adversos más frecuentes del chicle: hipo, eructos, dispepsia, dolor en la articulación témporomandibular.
- Efectos adversos más frecuentes de los comprimidos dispersables: hipo, náuseas y pirosis. En los comprimidos de 4 mg puede producirse cefalea y tos.



### Dosificación y efectos adversos

Orientación de la dosis diaria de TRN, según el consumo diario de cigarrillos.  
Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. MSAL. 2011

Cigarrillos diarios	Nicotina absorbida por día al fumar (mg)	Orientación para la sustitución diaria con terapia de reemplazo con Nicotina (como monoterapia)				
		Chicles ó Comp. 2 mg	Chicles ó Comp. 4 mg	Parches 10 cm <sup>2</sup>	Parches 20 cm <sup>2</sup>	Parches 30 cm <sup>2</sup>
10	15	4-6	-	1	1	-
20	30	8-10	6-8	-	-	1
30	45	-	10-12	-	-	1-2



**NICOTINA** [Comprimidos y chicles 2 mg y 4 mg y parches 21 Mg]**Dosificación y modos de administración****Comprimidos** dispersables de 2 y 4 mg:

- Duración de tratamiento 12 semanas. Iniciar el tratamiento desde el día D (día de inicio de la abstinencia).
- Sugerir los de 2 mg en fumadores de menos de 20 cig/día y los de 4 mg para los de alta dependencia.
- Usar un comprimido cada 1 a 2 horas (hasta 24 comp. por día). Dejar que se disuelva en la boca. No tragar ni masticar. Evitar bebidas ácidas (café y jugos cítricos) y alimentos desde los 15 minutos previos y durante su uso<sup>5</sup>.

**Chicles de 2 y 4 mg:**

- Duración del tratamiento al menos 6 semanas. Iniciar desde el día D.
- Sugerir los de 2 mg en fumadores de menos de 20 cig/día y los de 4 mg para los de alta dependencia.
- Usar un chicle cada 1 a 2 horas (hasta 24 chicles por día).
- Masticar lentamente hasta obtener un sabor picante o intenso. Entonces dejar en reposo varios minutos en el carrillo de la boca y luego repetir la masticación hasta obtener nuevamente dicho sabor y reposar nuevamente. Repetir esta masticación intermitente durante media hora o hasta que se pierda el sabor.
- Si el paciente usa más de 15 chicles por día de 2 mg, utilizar un chicle de 4 mg cada una o dos horas.
- Retirar gradualmente luego de al menos 6 semanas de tratamiento, (en personas con alta dependencia se puede prolongar su uso).

**Parches de 21 mg:**

- Están indicados en aquellos pacientes mayores de 18 años que poseen alto grado de adicción: que fuman más de 15 cigarrillos por día o aquellos que fuman dentro de la primera hora luego de despertarse.
- Colocar por la mañana sobre piel sana, seca y lampiña (preferentemente abdomen y hombros). Dejar actuar 24 horas y cambiar por un nuevo parche en otra zona. En caso de insomnio sacarlo de noche.



## Dosificación y modos de administración

- Luego de 8 semanas suspender sin la necesidad de reducción paulatina. Evaluar si no hay síntomas de abstinencia o recaídas a los 3 meses. No continuar el tratamiento por más de 6 meses, ya que no hay estudios al respecto.

Luego de retirado el sustituto de nicotina pautar un seguimiento de al menos 4 a 8 consultas para evaluar síntomas de abstinencia o recaídas, algunos expertos recomiendan seguir al paciente por 9 meses.



## Consejos y advertencias

- ▶ **Embarazo:** se sugiere reservar el tratamiento farmacológico con terapia de reemplazo nicotínico para aquella embarazada que no logre la cesación con la consejería, y consensuar con la paciente luego de informar los riesgos y beneficios de su uso. El uso de fármacos está restringido en el embarazo. No está totalmente aclarada su seguridad. La terapia de reemplazo nicotínico puede ser útil. Reservar su uso para el 2do o 3er trimestre para evitar potenciales efectos teratogénicos en el 1er trimestre.
- Tener en cuenta la posibilidad de que el paciente puede continuar fumando durante el uso de un producto de reemplazo<sup>6</sup>
  - ▶ **Lactancia:** la nicotina pasa a la leche materna y cambia el sabor. En caso de madres que amamantan evaluar riesgo de utilizar nicotina para el lactante y compararlo con el riesgo de la exposición al tabaco. Si se decide utilizar terapia sustitutiva se recomienda emplear chicles o comprimidos (la menor cantidad posible) y utilizarlos luego de amamantar al bebe. Deberán transcurrir al menos 2 horas de haber utilizado el chicle para volver a amamantar al niño.
  - ▶ Se aconseja monitoreo de glucemia en pacientes diabéticos que reciben tratamiento farmacológico, debido al riesgo de hiperglucemia.
  - ▶ El tratamiento con nicotina podría incrementar los niveles de metformina con el consiguiente riesgo de efectos adversos principalmente acidosis láctica.

**NICOTINA** [Comprimidos y chicles 2 mg y 4 mg y parches 21 Mg]**Consejos y advertencias**

- Precaución en pacientes que reciben tratamiento con metformina y ranitidina, ya que podría incrementarse los niveles de ambas drogas.
- Precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con ergotamina ya que podría incrementarse el riesgo de isquemia por efectos aditivos.
- En adolescentes y niños no hay evidencia de efectividad de fármacos y no se recomienda su utilización<sup>7</sup>.

**Puntos claves**

- La nicotina en parches, chicles, comprimidos dispersables son de venta libre por su perfil de seguridad.
- La terapia de sustitución con nicotina obtiene los mejores resultados cuando forma parte de una estrategia integral de consejería y de seguimiento del paciente.
- La combinación de estrategias farmacológicas (parches con chicles o parches con bupropion) es más eficaz que cada una por separado, se recomienda su utilización en pacientes con alta dependencia o que fracasaron con la monoterapia.
- Comprimidos dispersables: cuando el paciente sienta ganas de fumar colocar el comprimido en la boca moviéndolo repetidamente hasta que se disuelva (20-30 minutos). No partir ni masticar el comprimido, no ingerir con alimentos ni bebidas mientras el comprimido está disolviéndose.
- Chicles: cuando el paciente sienta ganas de fumar masticar lentamente el chicle varias veces hasta que aparezca un sabor fuerte o picante, dejar de masticar y colocarlo en el carrillo hasta que desaparezca el sabor picante, repetir la masticación intermitente durante 30 minutos o hasta que desaparezca el sabor.
- Parches: el parche se aplica entero sobre la piel, presionando firmemente con la palma de la mano al menos durante 10 segundos, sobre la piel seca y sin lesiones, preferentemente en zonas con poco vello: hombro, cintura, cara superoexterna del brazo, etc.



### Puntos claves

Evitar las zonas de fricción con la ropa, tampoco colocarlo en la misma zona de la piel por 24 hs, así disminuye la probabilidad de irritación, en el caso que sea una irritación que lo justifica se puede usar alguna crema con corticoides.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. 2011.
2. Stead L, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD000146.
3. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice guideline. Rockville, MD:US Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000
4. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. 2011.
- 5-6-7 Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. 2011

# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

# DISLIPEMIA

## 4



## 4 DISLIPEMIA

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y una de las principales causas de muerte en el mundo.

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan, además de la valoración de cada factor de riesgo de forma individual, la evaluación del riesgo cardiovascular global (RCVG) de cada paciente, para ello se utilizan las tablas de predicción de riesgo de la OMS/IHS, que indican el riesgo de padecer un episodio cardiovascular grave (IAM o ACV mortal o no) en un período de 10 años, de tal forma que cuanto mayor sea el riesgo cardiovascular total calculado para el paciente, más intensa será la intervención farmacológica y no farmacológica a aplicar.

Se recomienda estratificar el riesgo de todas las personas entre 40 a 79 años con diagnóstico de hipertensión o diabetes<sup>1</sup>.

Los pacientes que presentan algunas de las siguientes características no requieren cálculo para estratificación de riesgo, son pacientes de muy alto riesgo, y como dijimos anteriormente requieren las intervenciones de tratamiento más intensas:

- Enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular, enfermedad vascular periférica, aneurisma de aorta, etc)
- Enfermedad renal crónica con muy alto riesgo de eventos CV (FG < 45 mL/min ó cociente albumina/Creatinina en orina > 300 mg/g).



- CT >310 mg/dl o LDL  $\geq$  230 mg/dl o una relación CT/CHDL > 8.
- Cifras de presión arterial permanentemente elevadas (160-170 mmHg para la presión sistólica y/o 100-105 mm Hg para la presión arterial diastólica).

### CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de La Nación. Manual para el Cuidado Integral de Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención. Control de Enfermedades No trasmisibles. 2016

# SIMVASTATINA [Comprimidos 10 mg]



## Grupo Terapéutico y sus características

### Estatinas.

#### Características generales de las estatinas:

Las estatinas son los agentes más efectivos y mejor tolerados para el tratamiento de las dislipemias. Constituyen uno de los pilares fundamentales de la prevención cardiovascular tanto primaria como secundaria<sup>1</sup>.

Son los medicamentos más eficaces para reducir el C-LDL, logrando descensos de hasta un 60% independientemente del valor basal. Además, pueden reducir los niveles plasmáticos de los triglicéridos en un 25-30% y aumentar el nivel de C-HDL en un 10% aproximadamente<sup>2</sup>.

Ejercen acciones que no parecen explicarse únicamente por la reducción de colesterol y que están relacionadas con otro tipo de propiedades (antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas) denominadas genéricamente como efectos pleiotrópicos.

#### Efectos pleiotrópicos de las estatinas<sup>3</sup>:

- Estabilización de la placa de ateroma.
- Modulación de la función endotelial, por un incremento en la producción de óxido nítrico y una reducción de la síntesis y acción de la endotelina y angiotensina II.
- Efectos antiinflamatorios, al disminuir marcadores de inflamación como PCR, interleukina 6 y factor de necrosis tumoral alfa.
- Efectos antioxidantes: los radicales libres aumentan la oxidación del Colesterol LDL y aumentan la aterogénesis.
- Efectos antitrombóticos: reducen la agregación plaquetaria, la concentración de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea.



Dependiendo de la capacidad reductora del C-LDL plasmático, las estatinas se pueden clasificar en tres grupos según su potencia o intensidad hipolipemiante:

- Baja potencia: reducción < 30%.
- Moderada potencia: reducción entre el 30 y el 50%.
- Alta potencia: se logra, en promedio, una disminución de C-LDL > 50%<sup>4</sup>.

Intensidad del tratamiento <sup>5</sup>	Dosis diaria de estatinas
Baja	Simvastatina 10 mg/día Pravastatina 10 a 0 mg/día Lovastatina 0 mg/día Fluvastatina 0 a 40 mg/día
Moderada	Simvastatina 20 a 40 mg/día Atorvastatina 10 (20) mg/día Rosuvastatina 10 (5) mg/día Fluvastatina 40 mg dos veces al día Pravastatina 40 (80) mg/día Lovastatina 40 mg/día
Alta	Atorvastatina 40 a 80 mg/día Rosuvastatina 20 (40) mg/día

En la mayoría de los pacientes que presentan antecedentes de eventos cardiovasculares (prevención secundaria) está indicado el uso de estatinas de alta potencia adecuadas, de igual manera que en aquellos pacientes (sin antecedentes de eventos cardiovasculares) pero que requieran una reducción mayor al 50% de su C-LDL.

- En individuos de alto riesgo coronario (Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad renal, trasplante cardíaco o renal y/o presencia de múltiples factores de riesgo que otorguen un riesgo > 20%) se ha observado que las estatinas reducen la morbilidad de causa cardiovascular<sup>6-7-8</sup>.



## Grupo Terapéutico y sus características

- En prevención secundaria, la evidencia proveniente de los grandes ensayos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular y la necesidad de revascularización<sup>9</sup>.
- En prevención primaria (pacientes sin antecedentes de eventos cardiovasculares), una revisión sistemática reciente, que incluyó 34.272 sujetos, mostró que las estatinas en comparación con placebo reducen la mortalidad total en un 17% y los eventos cardiovasculares totales (mortales y no mortales) en un 30%<sup>10</sup>.
- El beneficio es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y se relaciona con el grado de descenso del C-LDL y no con el valor absoluto inicial.

Conocer el metabolismo y eliminación de este grupo de fármacos es de suma importancia ya que el riesgo de efectos adversos, especialmente miopatía y rabdomiolisis, aumenta considerablemente cuando se asocian drogas que interfieren con su biotransformación. Las interacciones más comunes y que aumentan el riesgo de miopatía ocurren principalmente con: fibratos (especialmente gemfibrozil), ciclosporina, digoxina, warfarina, macrólidos, antifúngicos, inhibidores de proteasa, amiodarona y nefazodone.

Todas las estatinas tienen una extensa captación de primer paso hepático, pero las vías de metabolización de cada una de ellas es diferente estatinas, dato de alta relevancia para pensar las interacciones:

- La simvastatina, atorvastatina y lovastatina se metabolizan a través del CYP450 3A4 y 3A5. Como mencionamos anteriormente las interacciones, por ejemplo, con inhibidores de proteasas a este nivel pueden generar efectos adversos graves.

**SIMVASTATINA** [Comprimidos 10 mg]**Grupo Terapéutico y sus características**

- La pravastatina y fluvastatina no se metabolizan de forma importante en el CYP3A4, por lo tanto tienen menos probabilidad de generar miopatía al asociarlas con los grupos de drogas enumerados anteriormente (las probabilidades no son nulas, se deberá evaluar riesgo - beneficio).
- La rosuvastatina presenta un limitado metabolismo hepático, y se excreta inalterada en un 90% por la bilis, sin embargo se reportaron casos de miopatía al asociarla especialmente a gemfibrozil<sup>11</sup>.

La mayoría de las estatinas tienen alta unión a proteínas plasmáticas, excepto la pravastatina que solamente viaja unida a proteínas plasmáticas en un 50%.

**Acción terapéutica**

Hipolipemiante.

**Mecanismo de acción**

Inhibe la enzima HMG-CoA reductasa (Hidroximetil glutaril coenzima A reductasa), enzima que participa en la síntesis de colesterol hepático y que estimula la síntesis de receptores de C-LDL en los hepatocitos.

**Rp. Indicaciones**

Individuos con historia personal de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable y revascularización miocárdica, independientemente del valor basal de colesterol.

Individuos con enfermedad vascular periférica (enfermedad vasculoencefálica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad carotídea sintomática y claudicación intermitente de los miembros inferiores).

Individuos con formas asintomáticas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (isquemia silente, enfermedad carotídea asintomática o ateromatosis coronaria), el uso de

**Rp.** Indicaciones

estatinas se asoció con estabilización y regresión de las lesiones coronarias y carotídeas.

La SAC, en individuos de riesgo cardiovascular moderado y alto recomienda el uso de estatinas aun en ausencia de hipercolesterolemia para prevenir eventos cardiovasculares<sup>12</sup>.

**Contraindicaciones**

- Embarazo: categoría X de la FDA. La indicación en mujeres NO embarazadas sólo debe hacerse si no hay probabilidades de concepción durante el tratamiento.
- Lactancia: riesgo alto para la lactancia y el lactante.
- Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.
- Porfiria severa.
- Miopatía, por riesgo de rabdomiolisis.
- El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente en cualquier paciente que presente una enfermedad aguda o grave que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis, por ejemplo: sepsis; hipotensión; cirugía importante; trauma; trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos; o epilepsia no controlada.
- Hepatopatía activa (incluye elevación persistente e inexplicable de enzimas hepáticas). Insuficiencia hepática, y/o altos consumidores de alcohol (ver consejos y advertencias).
- La asociación con fármacos inhibidores del citocromo P450 (CYP3A4) pueden elevar los niveles plasmáticos de las estatinas y aumentar el riesgo de miopatía (por ejemplo itraconazole, ketoconazole, inhibidores de proteasa, boceprevir, telaprevire, eritromicina, claritromicina).



### Interacciones

**Metabolismo:** se metaboliza en el hígado por una subfamilia del Citocromo P450 (CYP3A4), con un importante efecto de primer paso hepático, por tal motivo está contraindicada la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Presenta además alta unión a proteínas plasmáticas (95%).

- No se recomienda el uso concomitante (por aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis) con:
  - Ciclosporina.
  - Macrólidos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina).
  - Antifúngicos (itraconazol, ketoconazol, flucanazol).
  - Inhibidores de proteasa tanto del VIH como del virus de la hepatitis C (nelfinavir, ritonavir, saquinavir, etc.), en este caso se recomienda utilizar fluvastatina o rosuvastatina a la menor dosis posible.
  - Fibratos (sobre todo el gemfibrozil).
- Danazol.
- Ácido nicotínico.
- Colchicina.
- Sildenafil .
- Ácido fusídico.
- Jugo de uva.
- Precaución en el uso con anticoagulantes por aumentar por aumentar riesgo de hemorragias.



### Efectos adversos

- Los más frecuentes son los gastrointestinales, cefalea, rash e insomnio.
- El 0,5%-2% de los pacientes presentaron aumento de las transaminasas.
- Muy raro: la incidencia de falla hepática por estatinas es muy rara. Se ha reportado a las autoridades regulatorias un evento cada 1.000.000 de pacientes tratados.



### Efectos adversos

Rabdomiólisis (3,4 cada 100.000 personas/año) y neuropatía (12 cada 100.000 personas/año de tratamiento).

- Otras: alteraciones cognitivas, exantema, vasculitis, disminución de la libido, neumonía intersticial.



### Dosificación y modos de administración

- Debe indicarse con la cena o antes de irse a dormir, para potenciar su efecto.
- Adultos iniciar con 10 mg/día.
- En pacientes con eventos cardiovasculares previos o hipercolesterolemia familiar iniciar el tratamiento con 40 mg/día.
- Debido a que la excreción renal de simvastatina no es significativa, no es necesario el cambio de dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal grave (iniciar con 5 mg y una vigilar de forma estricta).
- Dosis según intensidad del tratamiento:

**Baja:** 10 mg/día de simvastatina.

**Moderada:** 20 a 40 mg/día de simvastatina.

**Alta:** de 40 a 80 mg/día

- Dosis máxima: 80 mg/día (ver consejos y advertencias). Esta dosis debería restringirse a los pacientes que vienen siendo tratados por más de 1 año, sin presentar síntomas o signos de miopatía. Asimismo, si dichos pacientes deben ser tratados con fármacos potencialmente intercurrentes, debería efectuarse el cambio por otra estatina, como rosuvastatina o atorvastatina<sup>13</sup>.



### Consejos y advertencias

La simvastatina puede causar miopatía, rabdomiólisis e insuficiencia renal, el riesgo es dosis dependiente (a mayor dosis mayor riesgo). Los factores predisponentes para el desarrollo de la miopatía son:





### Consejos y advertencias

- ▶ Edad avanzada ( $\geq 65$  años, especialmente  $>$  de 80 años).
- ▶ Sexo femenino, pequeño tamaño corporal.
- ▶ Hipotiroidismo no controlado.
- ▶ Insuficiencia renal o hepática.
- ▶ Períodos perioperatorios.
- ▶ Enfermedad multisistémica especialmente asociada a diabetes Mellitus<sup>14</sup>.
- Todos los pacientes que inician el tratamiento con simvastatina, o que están aumentando la dosis, deben ser advertidos sobre el riesgo de miopatía, advirtiéndoles que deben consultar rápidamente ante la aparición de dolor muscular inexplicable o debilidad, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar. Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento ante la sospecha de miopatía.
- Los beneficios del uso combinado de simvastatina con los siguientes medicamentos deben ser cuidadosamente sopesados frente a los riesgos potenciales de que se produzcan complicaciones (miopatía/rabdomiólisis): fibratos, niacina  $\geq 1$  g/día, amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina.
- Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y después cuando esté clínicamente indicado. La evaluación de CPK en personas asintomáticas no tiene ningún valor predictivo y no se recomienda. La incidencia de rabdomiólisis con estatinas (excluida la cerivastatina) es de 3,4 cada 100.000 personas/año, con una mortalidad del 10%.
- Precaución en pacientes que consumen alcohol y en aquellos que tienen antecedentes de enfermedades hepáticas, en estos casos es conveniente solicitar previo al inicio del tratamiento pruebas de función hepática.
- La elevación de enzimas hepáticas por debajo de tres veces el valor superior aceptable, no es indicación para discontinuar la terapia, continuar con monitoreo.



## Consejos y advertencias

- En el caso de aumento de transaminasas 3 veces superiores al valor normal, se recomienda suspender el tratamiento. En estos pacientes, una vez normalizados los valores, puede probarse tolerancia con una estatina diferente.
- Cuanta más alta sea la dosis, mayor es la probabilidad de aparición de eventos adversos, por lo que sería ideal iniciar con las dosis más bajas efectivas requeridas.
- En caso que el paciente presente una neuropatía periférica de causa no aclarada, debe suspenderse la medicación y efectuar interconsulta con un especialista.
- Cuando el paciente recibe tratamiento concomitante con amiodarona, o amlodipina se sugiere que la dosis de simvastatina no supere los 20 mg diarios, por el aumento del riesgo de miopatía.
- Cuando el paciente recibe tratamiento concomitante con verapamilo, diltiazem la dosis diaria de simvastatina no debe superar los 10 mg diarios.
- En los pacientes de alto y muy alto riesgo que no toleran las dosis máximas de estatinas, reducir la dosis hasta llegar a la máxima tolerada, que habitualmente es la dosis de intensidad moderada.
- Se debe evaluar el perfil lipídico a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, en este momento puede hacerse la evaluación de seguridad con CPK y enzimas hepáticas en aquellas personas con riesgo aumentado de toxicidad o en aquellos que reporten signos o síntomas.
- Se recomienda discontinuar el tratamiento cuando la CPK se eleva más de 10 veces por encima del valor normal en ausencia de síntomas musculares, o por encima de 5 veces si existe dolor.
- Una vez alcanzado el objetivo, se reevaluará cada 4 meses el primer año y posteriormente cada 6 meses.

**SIMVASTATINA** [Comprimidos 10 mg]**Puntos claves**

- En pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares previos (prevención secundaria) las estatinas reducen el riesgo de mortalidad global en un 21%, mortalidad cardiovascular en un 25%, mortalidad coronaria en un 28%, riesgo de infarto de miocardio fatal un 43%, accidente cerebrovascular no fatal un 25%, claudicación intermitente un 36% y revascularización coronaria un 23%<sup>15</sup>.
- Los pacientes que ya hayan tenido un evento coronario o cerebrovascular deben recibir estatinas, independientemente del valor de colesterol LDL.
- En prevención primaria (pacientes sin antecedentes de eventos cardiovasculares previos), sólo se demostró beneficio en el uso de estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
- La reducción de colesterol sanguíneo es dosis dependiente. En pacientes de alto y muy alto riesgo, se ha demostrado que valores muy bajos de LDL son más beneficiosos, y que una reducción de aproximadamente 30 mg/dl del valor de C-LDL reduce el riesgo un 30%, independientemente de su valor basal.

**CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81
2. Consenso de prevención cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 80 suplemento 2. Septiembre-Octubre 2012
3. Dr. Stockins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas . *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 198-201
4. Pilar Mazón Ramos. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(A):22-27

- 5.** Marcela Botargues y Laura Luciani. Hipercolesterolemia y otras dislipidemias. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria - Hospital Italiano de Buenos Aires. 2017
- 6.** Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 7.** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type II diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 8.** Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58
- 9.** Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología*. VOL 80 SUPLEMENTO 2 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2012
- 10.** Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD004816
- 11.** Brunton L. Chabner B. Knollman B. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mc Graw Hill. 12° edición. 2011.
- 12.** Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología*. vol 80 suplemento 2. 2012
- 13.** Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología*. VOL 80 suplemento 2 octubre 2012
- 14.** Brunton L. Chabner B. Knollman B. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12° edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2011
- 15.** Terapéutica Racional en APS (TRAPS). Curso Detección Temprana y Seguimiento de Factores de Riesgo Cardiovascular y Enfermedades Oncológicas en el PNA. Unidad 2. <http://186.33.221.24/>

# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

# ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

5



## 5 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizados en Atención Primaria, se utilizan principalmente para la prevención de la trombosis arterial. Los trombos arteriales están compuestos fundamentalmente por plaquetas.

Los eventos arteriales trombooclusivos agudos suelen producirse en lugares afectados por una enfermedad aterosclerótica tras la rotura espontánea de la placa; en dichos lugares se forman trombos que pueden ocluir el flujo sanguíneo vascular o pueden desprenderse causando embolias. La oclusión arterial por un trombo es la principal causa de los infartos de miocardio, accidentes vasculares cerebrales e infartos isquémicos periféricos agudos, lo que determina las indicaciones fundamentales de este grupo de medicamentos.





## ASPIRINA [Comprimidos 100 mg]



### Grupo Terapéutico y sus características

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizados en Atención Primaria, se indican principalmente para la prevención de la trombosis arterial. Los trombos arteriales están compuestos fundamentalmente por plaquetas. Los eventos arteriales tromboocclusivos agudos suelen producirse en lugares afectados por enfermedad aterosclerótica. La oclusión arterial por un trombo es la principal causa de los infartos de miocardio, accidentes vasculares cerebrales e infartos isquémicos periféricos agudos, lo que determina las indicaciones fundamentales de este grupo de medicamentos.

La aspirina produce reducciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el riesgo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular y muerte de causa cardiovascular en pacientes que han sobrevivido a un evento cardiovascular oclusivo (prevención secundaria)<sup>1</sup>.



### Acción terapéutica

Antiagregante plaquetario.



### Mecanismo de acción

La aspirina acetila e inhibe de forma irreversible la COX-1 (ciclooxigenasa plaquetaria), impidiendo la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> y la agregación plaquetaria. Modifica las dos variantes de COX y así logra la inhibición irreversible de la actividad de estas enzimas; esta es una acción importante y peculiar de la aspirina, dado que la duración de los efectos de este fármaco dependen de la velocidad de recambio de la COX en diferentes tejidos blancos<sup>2</sup>. Las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación irreversible de la COX mediada por aspirina porque poseen escasa o nula habilidad para la biosín-

**ASPIRINA** [Comprimidos 100 mg]**Mecanismo de acción**

tesis de proteínas y de ese modo no regeneran la COX. En términos prácticos, ello significa que una sola dosis del fármaco inhibirá la COX plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta<sup>3</sup>, siendo necesarios de 7 a 9 días para la recuperación de la función plaquetaria (al sintetizarse nuevas plaquetas). Por esta razón 1 dosis diaria de 100 mg es suficiente para esta acción.

**Rp.**

El ácido acetyl salicílico (AAS o aspirina) se utiliza como antiagregante plaquetario para la prevención y tratamiento de fenómenos trombóticos<sup>4</sup>, en dosis bajas, menores de 100 mg por día.

Indicaciones de profilaxis antiagregante en<sup>5</sup>:

1. Personas en categoría de muy alto riesgo cardiovascular (incluye a los pacientes en prevención secundaria)
2. Personas en categoría de riesgo cardiovascular alto: individualizar la indicación de aspirina 75-100 mg/día, considerando y respetando las preferencias del paciente ante un tratamiento puramente preventivo. En particular, recordar que el consumo regular de antiinflamatorios no esteroides, los síntomas de dolor gastrointestinal alto, o la historia de úlcera gastrointestinal aumentan el riesgo de hemorragia digestiva dos a cuatro veces. Personas en categoría de riesgo cardiovascular bajo o intermedio: no indicar aspirina, dado que el riesgo supera el beneficio.

*Para la estadificación del riesgo cardiovascular del paciente utilizar las tablas de predicción de riesgo de la OMS/IHS que indican el riesgo de padecer un episodio cardiovascular grave (IAMo ACV mortal o no) en un período de 10 años. Para acceder a las mismas ingrese al siguiente link: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000075cnt-2012-11-27\\_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000075cnt-2012-11-27_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf)*



## Contraindicaciones

- Embarazo: especialmente durante el tercer trimestre (categoría de riesgo D según FDA) durante el primero y segundo trimestre se evaluará riesgo - beneficio (categoría C). Utilizar otras opciones.
- Alergia a AINES. Alergia a salicilatos o cualquier componente del medicamento
- Urticaria crónica idiopática.
- Pacientes con antecedentes de asma y pólipos nasales.
- Trastornos de la coagulación. Déficit de Vitamina K. Procesos que aumenten el riesgo de hemorragia gastrointestinal, o con historial de hemorragia gastrointestinal asociada a aspirina.
- Úlcera péptica activa, crónica o recurrente. Perforación gástrica.
- Deficiencia de G6PD (enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa).
- HTA no controlada.
- Uso concomitante con ketorolac (aumenta el riesgo de sangrado y de otros efectos adversos).
- Uso simultáneo con la vacuna de la varicela (vacuna a virus vivo).
- Gripe, varicela o enfermedad viral febril en pacientes menores de 20 años (por el riesgo de desarrollar Síndrome de Reye).
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.



## Interacciones

### Metabolismo: primer paso hepático y excreción renal.

- Allopurinol: disminuye los efectos del allopurinol (antagoniza sus efectos).
- Paracetamol: con uso prolongado de paracetamol (puede incrementarse el riesgo de nefropatía asociada a analgésicos).
- Hidróxido de aluminio: su uso crónico puede disminuir los niveles de AAS.
- Cilostazol, clopidogrel, diclofenac y otros AINES: puede incrementar el riesgo de sangrados.

**ASPIRINA** [Comprimidos 100 mg]**Interacciones**

- Alendronato, ibandronato: pueden incrementarse los efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior.
- Antidepresivos: luoxetina, paroxetina, duloxetina, escitalopram, sertralina, donepepilo (pueden incrementarse el riesgo de sangrados). En dosis altas puede disminuir la eficacia antihipertensiva del enalapril, losartan, valsartán, nevilobol, propranolol por inhibición de prostaglandinas renales y retención de sodio.
- Acenocumarol y heparina: posible potenciación de efecto anticoagulante.
- Alcohol: aumenta los efectos adversos gastrointestinales del AAS y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por AAS.

**Efectos adversos**

- Comunes: trastornos gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, constipación), sangrados, equimosis, mareos, tinnitus, hiperuricemia.
- Serias: anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, sangrado, úlcera y perforación gastrointestinal, CID, pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, hipoprotombinemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad (con altas dosis), Síndrome de Reye.

**Dosificación y modos de administración**

- Tomar preferentemente con o después de las comidas. La dosis recomendada para profilaxis antiagregante es de 75 a 100 mg-día



## Consejos y advertencias

- Embarazo: categoría C de la FDA en el primer y segundo trimestres. Categoría D tercer trimestre.
- Lactancia: riesgo bajo. Compatible con la lactancia de modo ocasional o en pequeña dosis como antitrombótico.
- Desaconsejar el consumo de alcohol, ya que aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales y gastritis.
- Precaución en pacientes que reciben tratamiento con diclofenac.
- Precaución en pacientes con deterioro renal o hepática.
- Precaución en pacientes con: trombocitopenia, que cursan un trauma, una lesión intracraneal o que realizarán una cirugía.
- Precaución en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal.
- Precaución en pacientes con aumento de la PIC (presión intracraneal).



## Puntos claves

En personas adultas, la toma diaria de aspirina en dosis bajas ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (IAM en los hombres, ACV isquémico en las mujeres), pero a expensas de un aumento de riesgo de hemorragia, en particular hemorragia gastrointestinal, por lo cual debe valorarse en cada caso el riesgo-beneficio de este tratamiento preventivo<sup>6</sup>. Se recomienda tener la TA controlada antes de iniciar tratamiento con AAS para evitar complicaciones. Si el paciente va a someterse a una extracción dental o cirugía de otro tipo, debe suspenderse el tratamiento 5-7 días antes de la intervención.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.**Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71.
- 2.**Inflammation, Inmodulation and Hematopoiesis. Chapter 34, (959-1004).Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.pdf. 2011
- 3.**Inflamation, Inmodulation and Hematopoiesis. Chapter 34, (959-1004).Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition.pdf. 2011
- 4.** Guía de Medicamentos Esenciales. Formulario Terapéutico para el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud de la Nación. 2015
- 5-6.** Ministerio de Salud de La Nación. Manual para el Cuidado Integral de Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención. Control de Enfermedades No trasmisbles. 2016

## BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Salud de la Nación. Manual Para el Cuidado Integral de Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención. 2016
- Rubinstein A, Sigal T. Hipertensión Arterial. MEP. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria- Hospital Italiano. 2017
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso insuficiencia cardíaca crónica. Revista Argentina de Cardiología. Vol 84 Suplemento 3. Octubre 2016
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 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(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
- Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Elizondo JJ, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus firstline monotherapy for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub2.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Hipertensión Arterial. Revista Argentina de Cardiología. vol 81 suplemento 2 / agosto 2013
- OMS. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud (acceso Julio 2017) <http://apps.who.int/medicinedocs/es/>



- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. 2011
- Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Guía de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la Hipertensión Arterial. 2011. [http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA\\_SAHA\\_VERSION\\_COMPLETA.pdf](http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf)
- Ministerio de Salud de la Nación. Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud. Riesgo Cardiovascular global. 2014 [http://186.33.221.24/medicamentos//files/U2\\_2014\\_EO\\_SUBIR\\_WEB.pdf](http://186.33.221.24/medicamentos//files/U2_2014_EO_SUBIR_WEB.pdf)
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, and colls. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417
- Kaplan N, Townsend, R. Antihypertensive therapy to prevent recurrent stroke or transient ischemic attack. *UpToDate.* Mar 21, 2016
- Marcela Botargues, Mariela Barani, Dolores Arceo. Diabetes. MEP Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. 2016
- David K McCulloch, MD. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. *UpToDate.* Jul 25, 2017.
- David K McCulloch, MD. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes. *UpToDate* Apr 06, 2017.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun;164(11):740-51. Epub 2016 Apr 19.

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):140-9
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia, Edición 2013.
- American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*; 40(Suppl. 1):S48-S56; 2017.
- Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. A Systematic Review. *Ann Intern Med*.; 166:191-200; 2017.
- American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* ; 40 (Suppl. 1):S44-S47; 2017.
- Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, y col. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* Vol. 50 N° 2: 64-90; Agosto de 2016.
- American Diabetes Association. Lifestyle management. Sec. 4. In Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* ;40(Suppl. 1):S33-S43; 2017.
- Ministerio de Salud de la Nación.. Guía de Práctica Clínica Na-

cional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 para el primer nivel de atención.

- American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Sec. 13. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care; 40(Suppl. 1):S114-S119; 2017.

- Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. Stroke. 2014;45(8):2506. Epub 2014 Jul 1.

- Gottlieb S. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction. UptoDated. Apr 28, 2017.

- Hennekens C H. Overview of primary prevention of coronary heart disease and stroke. UptoDated. Jun 15, 2016.

- Wilson S Colucci, MD. Use of angiotensin II receptor blocker in heart failure with reduced ejection fraction. UptoDated. Apr 26, 2017.

- Jan Basile, MD Michael J Bloch, MD, FACP, FASH, FSVM, FNLA. Overview of hypertension in adults. Uptodate. Mar 02, 2016.

- Hennekens C. Aspirin for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. UpToDate Feb 07, 2017.

- Bangalore Sripal, Fakhri Robert, Wandel Simon, Toklu Bora, Wandel Jasmin, Messerli Franz H et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta analysis of randomized trials BMJ 2017; 356 :j4

- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA .Head-to- head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015 May;65(5):1041-6. Epub 2015 Mar2. Pubmed

- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104. Epub 2012 Apr 30. Pubmed
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, and colls. 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(1):3. Pub med
- Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert and calls. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* Dec 2014, 64 (21) 2246-2280; DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
- Johannes FE Mann, MD. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. *UpToDate*. Mar 30, 2017.
- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD004816
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists&#39; Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. 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(7653):1121. Epub 2008 May 14.
- 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. Epub 2009 May 19.

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type II diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58

- MARIO BENDERSKY. Los antagonistas cálcicos y la prevención cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34: 55-60

- Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;

- De la Serna F. Insuficiencia Cardíaca Crónica. Federación Argen-

tina de Cardiología 3ra. Edición 2010. <http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/inscard.php>

- Escasany AA, Durán M, Arnau JM, Rodríguez D, Fadini ED, Casas J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. Rev Esp Cardiol 2001; 54:715-34.

- Tamargo J, Caballero R , Gómez R. and colls. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(C):10-24 - Vol. 6 Núm.Supl.C DOI: 10.1157/13092029

- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Diagnostico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA. VOL 78 N° 2 MARZO-ABRIL 2010

- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de prevención cardiovascular. Revista Argentina de Cardiología. Vol 80 suplemento 2. Septiembre-Octubre 2012

- Dr. Stockins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas . Rev Chil Cardiol 2009; 28: 198-201

- Pilar Mazón Ramos. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. Rev Esp Cardiol Supl. 2015;15(A):22-27

- Botargues M, Luciani L. Hipercolesterolemia y otras dislipidemias. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria - Hospital Italiano de Buenos Aires . 2017

- M. Gorostidi Pérez. Alfaro C. Prieto Díaz M y colab. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica Hipertensión y riesgo cardiovascular. Vol 19 N° 3. Enero 2002

- Tamargo Menéndez J, Delpón Mosquera E. Farmacología de los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos. 2011
- Brunton L. Chabner B. Knollman B. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12° edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2011

### ► Autores

Méd. Silvana López

Médico especialista en Medicina Familiar y General  
Posgrado en Diabetes y Metabolismo. Universidad  
Católica Argentina

Méd. Jesús Fumagalli

Médico Especialista en Medicina Familiar y General

Méd. Romina Gaglio

Médica Especialista en Medicina Familiar y General

### ► Revisores

Dra. Brunilda Casetta

Programa Nacional de Control del Tabaco

Dra. Alejandra Alcuaz

Dirección de Promoción de la Salud y Control de  
Enfermedades no Transmisibles

Dra. Luciana Valenti

Dirección de Promoción de la Salud y Control de  
Enfermedades no Transmisibles

### ► Responsable Editorial

Lic. Leandro de la Mota

Cobertura Universal de Salud - Medicamentos  
Coordinación General

Lic. Cristina Ratto

Licenciada en Educación.  
Cobertura Universal de Salud - Medicamentos



► **Coordinación Editorial**

Méd. Romina Gaglio.

Médica Especialista en Medicina Familiar y General

Méd. Jesús Fumagalli.

Médico Especialista en Medicina Familiar y General

► **Diseño Gráfico**

Mariel Valle

Área de Comunicación Social

Cobertura Universal de Salud- Medicamentos

Argentina. Ministerio de Salud de la Nación

Guía de medicamentos esenciales para el PNA : factores de riesgo cardiovascular. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ministerio de Salud de la Nación. Cobertura Universal de Salud. Medicamentos, 2017.

120 p. ; 15 x 12 cm.

ISBN 978-950-38-0253-3

1. Medicamentos. 2. Atención Primaria de Salud. I. Título  
CDD 615