



# Novedades en HTA Congreso Europeo de Cardiología 2020 Experiencia Digital

29 de agosto al 1 de septiembre  
2020



## **Nicolás F. Renna MD PhD**

*Coordinador de Unidad Coronaria -  
Hospital Español de Mendoza  
Investigador CONICET*

*Secretario de Ciencia, Técnica y Vinculación Tecnológica - FCM-UNCuyo  
Expresidente Comité de HTA - FAC*



El coronavirus puede haber anulado los planes para socializar y pasear por los canales de Ámsterdam durante el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de este año, pero los organizadores desarrollaron una experiencia digital histórica que “una vez más, fue una celebración del descubrimiento y la innovación científica.”

Sin embargo, se tomó una “decisión estratégica” para proporcionar acceso gratuito al evento y su contenido durante 30 días, una estrategia que ha atraído a unos 80.000 inscriptos, frente al récord de 32.000 asistentes en el congreso del año pasado en París.

**Esta revisión estará orientada a hacer foco en los principales temas sobre Hipertensión Arterial que fueron tratados durante este congreso.**

Mesa de controversias en HTA

**Hipertensión arterial y medicina de precisión**

Durante el primer día del congreso se presentó la Sesión de controversias en hipertensión arterial, el tema fue: “¿Es hora de que la medicina de precisión tenga un lugar de relevancia en la HTA?”

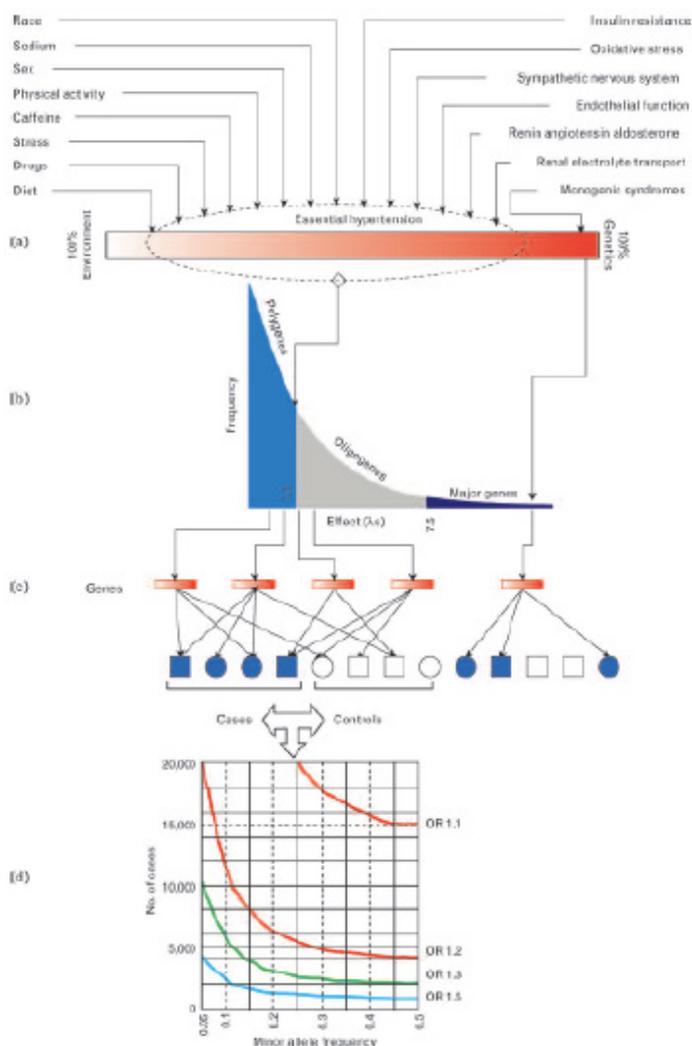
El Dr. Christian Delles (USA) definió la medicina de precisión como: “un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona”. Este enfoque permite a médicos e investigadores la posibilidad de predecir más adecuadamente cada tratamiento o estrategia de prevención para una enfermedad en particular. Esto contrasta con un enfoque único para todos de la medicina tradicional.

Analizaremos cada uno de los puntos de vista actuales de la hipertensión arterial para entender la aplicación de la medicina de precisión. Desde el punto de vista del diagnóstico, podemos citar la frase que Norma Kaplan escribió en su libro hace ya 32 años: “La medición de la presión arterial es probablemente el procedimiento clínico de mayor importancia que se realiza de la manera más descuidada”. Aquí hemos tenido avances importantes, a través de diferentes equipos de medición de oficina o ambulatorios, permitiendo mejorar la precisión del diagnóstico.

Siendo la hipertensión arterial una enfermedad poligénica y multifactorial, determinando un complejo fenotipo resultante (Figura 1). De esta forma si nosotros pudiéramos determinar los genes involucrados en esta compleja red, podríamos llegar a un mejor tratamiento. Midiendo la expresión génica a partir de diferentes

métodos como microarrays, por ejemplo, podemos ver genes expresados asociados a un aumento de la presión arterial y de esta forma indicar fármacos específicos para esto.

Figura 1



Desde la prevención, aquí la mejor pregunta ¿Podemos determinar que paciente va a ser hipertenso o quien tiene más riesgo no aparente? En un artículo publicado, por Pazoki y col. en *Circulation* 2018,<sup>1</sup> podemos ver que a partir de diferentes scores genéticos podemos evaluar la predisposición a desarrollar la enfermedad y emplear medidas como por ejemplo modificar hábitos dietarios y de estilo de vida, para impedir o retrasar la aparición de la enfermedad.

Por último, y desde nuestro punto de vista, el más importante, encontramos el rol de la medicina de precisión en el tratamiento. Existen estudios on-going en el cual puede verse la eficacia antihipertensiva, por ejemplo, midiendo el gen UMOD (urodulina) para determinar la eficacia de la torasemida en el tratamiento antihipertensivo.

El debate continúa con la exposición de Dr. Ernesto Schiffrin. El expone inicialmente que la medicina de precisión ha mostrado grandes avances en algunos subgrupos de pacientes con HTA. Sobre todo a la hora de identificar algunas causas de HTA secundaria, como hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma, estenosis de la arterial renal, paciente con tipos específicos de diabetes, etc., son el desarrollo de tests más eficientes y tratamientos dirigidos.

Sin embargo, hay que analizar si realmente la medicina de precisión puede ser considerada para hacerse masiva. El Dr. Schiffrin explica 2 razones por las que considera que aún no estamos preparados. En primer término, la hipertensión está creciendo principalmente en países de ingresos bajos y medianos, donde las enfermedades no transmisibles ya superan a las enfermedades transmisibles, y la hipertensión es la principal carga de morbilidad como consecuencia en parte de la globalización.

En esos países, el control de la presión arterial es a menudo pésimo, la disponibilidad de medicamentos es limitada y las guías globales recientes de la sociedad internacional de hipertensión recomiendan como mínimo el uso de cualquier agente antihipertensivo disponible para disminuir la presión arterial, porque incluso si no se reduce al objetivo, esto mejorará la salud y los resultados cardiovasculares. Por otro lado, en los sistemas de altos recursos, el control de la presión arterial incluso es inadecuado. Además, los efectos secundarios de los antihipertensivos que se utilizan en la actualidad suelen ser menores, rara vez conducen a la interrupción de la medicación en pacientes motivados atendidos por trabajadores sanitarios que siguen las recomendaciones para garantizar una estricta adherencia al tratamiento. La justificación del uso de la medicina de precisión es controvertida.

Tal vez, sea el momento de la utilización de esta herramienta en otras especialidades, como la oncología en donde la elección de la medicación puede guiarse a través de la genómica.

Existen aún preguntas que siguen sin resolverse: ¿Cuánto es el beneficio extra que aportarían estas técnicas? ¿Cuántos pacientes se beneficiarían? ¿Cuál es el costo extra de financiamiento de este gasto, considerando que todos los sistemas de salud quedarán diezmos luego de la pandemia por COVID-19?

Hasta que logremos resolver todos estos interrogantes, el Dr. Schiffrin considera que no es momento de hacer masivo el uso de la medicina de precisión. En un futuro tal vez.....

## Up-to-date 2020

### Manejo de la HTA de difícil control

En la sesión de conferencia de vanguardia (state-of-art) estuvo a cargo del Dr. Michel Azizi (Francia). Inicialmente se repasó la definición de hipertensión resistente: "paciente con óptimas dosis (mejor toleradas) de una adecuada estrategia terapéutica que debería incluir un diurético, un antagonista del sistema renina-angiotensina y una antagonista de los receptores de Calcio (esquema ACD) falla en lograr las metas terapéuticas para la PAS y/o PAD. Esto además debe ser confirmado con un MAPA (monitoreo ambulatorio de la presión arterial) y además se deben excluir las causas de pseudo resistencia.

Durante la conferencia, se hizo un repaso de las causas de pseudo resistencia, mostrando que la pobre adherencia está por encima del 50-60% de los pacientes y que las dosis inadecuadas están presentes en el 50% de estos pacientes. La inercia terapéutica está presente en ambos grupos también. Esto es muy importante porque descarta casi un tercio de los pacientes considerados como resistentes.

Por otro lado, es necesario también descartar las formas secundarias de HTA que se presentan como pacientes que no logran los objetivos terapéuticos. Diversas patologías son muy frecuentes en este tipo de pacientes. En un trabajo del Vongpatanassin W y col., publicado en *JAMA* en 2014<sup>2</sup> encontramos que el 60-70% que tenían diagnóstico de apnea obstructiva del sueño, el 20% de los pacientes con estenosis de la arteria renal, el 1-2 % de los pacientes con IRC, o el 1% de los pacientes con desordenes tiroideos padecían de HTA-R. Es muy importante descartar cada una de estas causas, de la mano de un excelente examen físico para llegar a la sospecha diagnóstica.

No debemos olvidar reforzar la pérdida de sodio maximizando la terapia diurética en adición a una dieta baja en sodio. Aquí clortalidona e indapamida son las drogas

más potentes y de larga duración dentro del grupo tiazida-like o simil tiazida, en pacientes con clearance de creatinina mayor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Si el clearance es más bajo, debemos rotar a diuréticos del asa. No debemos olvidar de monitorear el ionograma y la creatinina plasmáticos en el seguimiento periodo de los pacientes.

Cuando hablamos de 4º droga, necesaria para el control luego del triple esquema (ACD), el Dr. Azizi, revisó la evidencia de la espironolactona en primera instancia. Un metaanálisis de Liu L y col., publicado en *Clin Exp Hypertens* 2017<sup>3</sup>, mostró que espironolactona vs. Placebo tuvo una diferencia a favor de espironolactona en el control de la PA, tanto de la presión de consultorio como en la tomada a partir del MAPA. También repaso los resultados del estudio Pathway-2 que mostró una mejor control de la PA cuando se utilizaba espironolactona como 4º droga, comparada con doxazosina, bisoprolol y placebo.

Como mensajes finales podemos resaltar que sin lugar a duda nuestra tarea es mejorar la adherencia al tratamiento, a partir de:

1. una comunicación adecuada con el paciente, explicando las metas terapéuticas y la naturaleza del tratamiento.
2. el uso de combinación de dosis fijas en un solo comprimido
3. realizando monitoreo domiciliario
4. citas regulares para evaluar la evolución
5. buscando ayuda en profesionales especializados (enfermeras o farmacéuticos) o en la familia.

## Actualización de la práctica clínica en HTA

### Medición de la PA en pacientes con FA

En la sesión de actualización de la práctica clínica, el Dr. Georgios Stergiou (Grecia) habló sobre medición de la presión arterial en la fibrilación auricular (FA). En la FA, existe una clara variación de la presión arterial latido a latido, como mostró el disertante en una publicación reciente en *J Hypertens* 2019<sup>4</sup>.

Esta variabilidad puede verse claramente en los monitoreos ambulatorios de la PA de 24 hs. Sin embargo, los médicos en consultorio en los pacientes con FA interpretan los sonidos de Korotkoff menos uniformemente, lo que puede tener importantes implicaciones clínicas<sup>5</sup>. ¿Qué debemos hacer entonces? ¿No tomamos la presión arterial? ¿Los equipos automáticos, tendrán un rol más importante en esta disyuntiva?

En un trabajo del Dr. Stergiou<sup>4</sup>, en el cual realizó una revisión sistemática comparando las medidas de la presión arterial por método automatizado y auscultatorio. De 781 pacientes, de 12 estudios con 11 dispositivos diferentes existe una diferencia en la medición de la presión arterial diastólica a favor del método automatizado, eso significa que es más exacto en la detección. Y esto a su vez tiene un valor pronóstico sobre el ACV y el embolismo sistémico.

Nos queda por último definir si ¿El MAPA está contraindicado o es útil en los pacientes con FA? Luego de ver diferentes estudios, evaluar errores de procedimiento y software, podemos decir que en la FA estable con frecuencias entre 60-100 lpm, el MAPA no está contraindicado y además la sensibilidad y la especificidad de detección de episodios arritmicos durante el estudio es muy buena. De hecho, en las guías NICE de 2013, se destaca la oportunidad de la detección de episodios asintomáticos de FA con los equipos automáticos.

## Dentro de las sesiones destacadas

### Controversia sobre límites de la presión arterial

El Prof. Bryan Williams presentó su disertación: Luchando por alcanzar los objetivos de presión arterial: ¿son demasiado bajos? La respuesta es sencilla: los pacientes hipertensos no tienen una fisiología normal, eso influye en todos los aspectos como sensibilidad a la variabilidad de la PA, al flujo de sangre para perfusión de los órganos, la presencia de aterosclerosis, etc. Podemos resumir esto diciendo "Una sola talla no sirve para todos".

Consideraciones al decidir un objetivo de PA:

- Se debe demostrar que el nivel de PA que buscamos alcanzar con el tratamiento es, 1- efectivo para reducir el riesgo CV, 2- bien tolerado y 3- seguro
- El objetivo de PA óptimo no será el mismo para todos los pacientes después de considerar la edad, la fragilidad, la comorbilidad, su PA basal y la adaptabilidad del descenso de PA circulatorio
- El objetivo del paciente individual sea seguro para todos y conservador
- El objetivo del paciente individual debe ser adaptable

Debe existir un equilibrado balance entre beneficio y daño. El beneficio expresado como la reducción de la progresión de la enfermedad con el valor más bajo de PA y el daño, expresando la aparición de síntomas con el valor de presión más bajo alcanzado. Este equilibrio

se expresa claramente en el juramento hipocrático: Primum non nocere. Es aquí, donde podemos introducir el concepto de rango terapéutico (Figura 2).

**Figura 2**  
**Rango Objetivo de Tratamiento de la PA**



Rango objetivo  $\leq 140$  mmHg enfocado a 130 mmHg para garantizar que todos los niveles de PA sean  $\leq 140$  mmHg

En conclusión, Los rangos objetivo de tratamiento de la PA fomentan un enfoque terapéutico personalizado para archivar la PA más baja posible sin efectos adversos. El control de la PA a menos de 140/90 mm Hg sigue siendo subóptimo incluso en países de ingresos altos con sistemas de atención médica desarrollados, pero ha mejorado en los últimos años. Es más probable que el "problema de control de la PA" refleje inercia terapéutica y / o una mala adherencia al tratamiento, en lugar de una incapacidad para lograr el objetivo de tratamiento de la PA moderno con los fármacos actuales.

Por último, el énfasis de la guía ESC-ESH 2018<sup>6</sup> en un uso más amplio de la terapia combinada inicial fue diseñado para aumentar la efectividad del tratamiento, reducir la inercia terapéutica, mejorar la adherencia y mejorar las tasas de control de la PA.

### Sesión de Preguntas y Respuestas

## La triple combinación en un solo comprimido para el manejo de la HTA: Uso más precoz y amplio

El Dr. Mancía, en primer término, habló sobre el uso de la triple combinación, desde las recomendaciones en las guías a la práctica clínica. Las guías recomiendan el tratamiento antihipertensivo para reducir la PA a valores en los que se sabe que se maximiza la protección CV /

renal. ¿Qué estrategias de tratamiento hacen que este objetivo sea menos difícil de lograr?

Antiguamente, comenzábamos a utilizar un solo fármaco e incrementábamos la dosis hasta lograr los objetivos terapéuticos, que difícilmente lográbamos, y consecuentemente comenzaban a aparecer una mayor cantidad de efectos adversos. La segunda estrategia terapéutica utilizada fue la estrategia secuencial de monoterapia en la cual una vez alcanzados las dosis máximas agregamos otra droga con igual esquema. Esta estrategia era desgastante y consumía mucho tiempo hasta el control de la presión arterial. La estrategia con monoterapia hoy es considerada insuficiente.

Contrariamente, la adición conjunta de otra droga, como terapia dual, es muy eficiente. Esto no sorprende porque la HTA es una enfermedad que involucra múltiples sistemas reguladores y es multifactorial. Es por eso que, a partir de las guías del 2013, ya se recomiendan combinaciones farmacológicas. De un trabajo de relevamiento de pacientes de la Lombardía, podemos ver que, además, esta estrategia mejoró claramente la adherencia al tratamiento. También de datos obtenidos de otro estudio similar publicado en el 2018, el inicio con terapia combinada demostró una reducción más rápida, eficiente y en el seguimiento a dos años, también mostró una mejor permanencia en el tratamiento comparados con monoterapia.

Además, esta estrategia fue capaz de reducir la incidencia de nuevas internaciones en el seguimiento como así también de la aparición de eventos CV. Con toda esta evidencia, se cambiaron las recomendaciones de las guías europeas 2018<sup>6</sup>, estableciendo el esquema básico de tratamiento. Un esquema de terapia combinada inicial con dos drogas. Luego si no se alcanzan los objetivos, continuamos con terapia combinada en una sola píldora, pero en este caso con triple combinación (ACD).

La evidencia de triple combinación como esquema inicial es sólida, tanto como la terapia dual. En este sentido, un estudio del Law y col. publicado en *BMJ* en 2013<sup>7</sup>, muestra que la triple combinación es capaz de reducir los eventos isquémicos cerebrales y la enfermedad isquémica miocárdica en un porcentaje mayor que con 1 ó 2 drogas. La triple combinación compuesta por el esquema ACD (ARA o IECA + BCC + Diur) tiene múltiples ventajas

1. Mecanismo de acción complementarios
2. Mayor reducción de la PA
3. Perfil de tolerancia favorable
4. Protección para el daño de órgano subclínico
5. Si bien no posee ECA (ensayos clínicos aleatorizados) ad-hoc, tienen demasiada evidencia en análisis post-hoc y en metaanálisis

Esto nos lleva a dos preguntas muy importantes: 1-) ¿Puede la triple terapia ser usada como terapia inicial? Claramente en este momento y con la evidencia actual,

no. Las guías actuales recomiendan el uso de terapia dual de inicio. Y una de las probables razones también es el costo de este. 2-) ¿Con que frecuencia deberíamos utilizar este esquema? Si consultamos la bibliografía vemos que o debería en al menos 15-20% de los pacientes no logramos controlar la presión con esquema dual; y que en muchos casos requerimos 3-4 drogas para el control, podemos decir que el uso de triple esquema es común. Esta evidencia es abundante en la literatura, incluso en el estudio SPRINT, en donde para la rama de tratamiento intensivo requirió en promedio 2.8 drogas.

Durante esta misma sesión el Dr. Krzysztof Narkiewicz, presentó su charla: Moviéndonos de la reducción de la PA a la protección del paciente.

Si observamos los resultados de los estudios EUROASPIRE IV<sup>8</sup> y V<sup>9</sup> en donde el control de la presión arterial es completamente subóptimo, debemos pensar en "movernos" para lograr el control de estos pacientes. La guía ESC/ESH 2018<sup>6</sup> fue en este sentido y modificó el esquema terapéutico para lograr un mejor control. Movernos es salir de la inercia, aquí es donde la guía hizo un gran aporte. Las combinaciones farmacológicas en un comprimido (DFC) permiten salir de la inercia.

Las DFC permiten movernos rápidamente, controlando la presión arterial de forma más eficiente. En un artículo del Dr. Mancia publicado J Hipertes 2015<sup>10</sup> vemos que DFC llegan a un control óptimo y rápido de los pacientes. Por otro lado, Egan y col. en Curr Opin Cardio 2011<sup>11</sup> demostró que la hipertensión no controlada es una condición común en los pacientes tratados con 1 o 2 drogas (aproximadamente 1/3 de los pacientes). Una pregunta muy importante para hacernos en este momento sería, si necesitamos descender más los límites terapéuticos como está planteando ahora la evidencia, va a ser necesario recurrir cada vez más a la triple terapia.

Otro ejemplo son los resultados encontrados en el estudio ASCOT-BPLA<sup>12</sup>, donde 2/3 de los pacientes requirieron una 3 droga para lograr los objetivos de PA. También podemos nombrar al estudio PIANIST<sup>13</sup> en el cual la asociación de perindopril/indapamida/amlodipina fue más eficiente para lograr los objetivos terapéuticos y que esta efectividad es independiente de la combinación previa de fármacos que se prescribía a los pacientes.

La reducción de la presión arterial hoy debe tener un nuevo enfoque.

- Bajar la presión arterial en el consultorio
- Descender PA central
- Controlar la presión promedio de 24 hs
- Reducir la variabilidad de la PA
- Mejorar los mecanismos subyacentes al riesgo CV

Un estudio en el cual vemos una reducción significativa de la variabilidad de la PA, es el en estudio ASCOT<sup>14</sup> en el cual el tratamiento de la rama amlodipina/perindopril mostró diferencias significativas en este aspecto.

Vamos a otro aspecto, que ya hemos revisado en este artículo. La adherencia. Los pacientes prefieren tomar la menor cantidad de comprimidos posibles. Vrijens y col. en el 2008 publicaron en *BMJ*<sup>15</sup> un esquema en el cual analizaron el peor momento del día para olvidarse de tomar los comprimidos. En el, podemos ver que en cualquier momento el paciente puede presentar el olvido, mañana, tarde o noche, siendo esta, la que peor compliance presenta.

Entonces hasta aquí podemos decir que la terapia combinada en un solo comprimido es útil en:

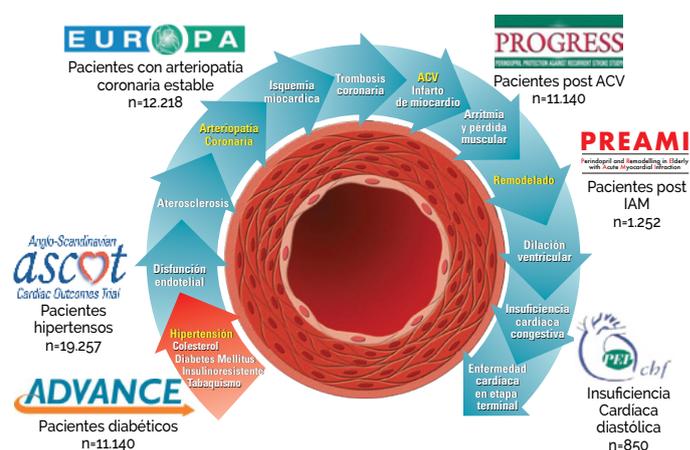
1. Cumple con el desafío de lograr el óptimo control de la presión arterial
2. Minimiza los riesgos de abandono de la medicación o falla del tratamiento
3. Reemplaza viejos estándares de tratamiento y va un paso más adelante
4. Tiene en cuenta la perspectiva del paciente

En el último punto de la presentación el Dr. Narkiewicz habló sobre protección. ¿Cuál serían los componentes iniciales de DFC?

1. Útil para diferentes condiciones clínicas
2. Útil para diferentes grupos etarios
3. Disponible en varias combinaciones
4. Disponible como doble o triple combinación
5. Disponga de evidencia en los ensayos clínicos de protección CV

Una de las drogas que confiere una mayor protección CV es el perindopril. Como podemos ver en la Figura 3, dispone de una amplia variedad de ensayos clínicos en diferentes patologías lo que permite tener evidencia del perfil de seguridad y de eficacia. También en los metaanálisis de los fármacos bloqueadores del SRAA vemos que confieren una alta protección cardiovascular, siendo estos tal vez los más protectores dentro de todos los antihipertensivos.

**Figura 3**  
Perindopril es el iECA más estudiado, que ha demostrado beneficios consistentes de morbi-mortalidad más allá de la PA



¿Cuál es la ventaja potencial de la triple combinación? Como publico Prof. Mancía en el 2015<sup>16</sup>, la combinación perindopril, indapamida con amlodipina posee una amplia evidencia. Los estudios ADVANCE, PROGRESS y HYVET<sup>17-19</sup> muestran los beneficios de la combinación de perindopril con indapamida, el estudio EFFICIENT<sup>20</sup> las ventajas de la combinación de indapamida con amlodipina y por último, como ya hemos nombrado el estudio ASCOT<sup>24</sup> nos da evidencia de la asociación de perindopril con amlodipina.

Existe una fuerte e importante evidencia de las ventajas del uso de tiazidas-like sobre las tiazidas, y este es el caso de la indapamida. Por tener, vida media prolongada, la indapamida es una droga que permite obtener varias ventajas vs. las tiazidas convencionales.

Para concluir, hemos visto la receta del éxito:

1. Un tratamiento apropiado para el paciente (personalizado)
2. Paciente adherente (motivado)
3. Médicos convencidos y motivados (libres de inercia)

El perfil farmacocinético de la triple combinación perindopril, indapamida y amlodipina es adecuado para el tratamiento de estos pacientes porque tiene un efecto inicial, medio y prolongado que da una especial protección. En el ensayo ADVANCE<sup>17</sup> nos muestra una excelente evidencia del perfil de eficacia y protección de estas drogas en doble o triple combinación con muy escasos efectos adversos.

Resumiendo ¿Qué beneficios podemos encontrar en la asociación perindopril, indapamida y amlodipina?

1. Es el segundo paso en el control de la PA
2. Facilita el control de los pacientes con HT de difícil manejo en 1 solo comprimido
3. Es consistente con las expectativas del paciente
4. Provee una óptima protección cardiovascular a un grupo de pacientes que posee un moderado a alto riesgo CV habitualmente

### ¿Sesión Preguntas y Respuestas: ¿Es hora de la polipill?

**Abordar las enfermedades cardiovasculares con una nueva generación de policomprimidos**

La dislipidemia y la hipertensión son los factores de riesgo más importantes de las enfermedades cardiovasculares.

El uso más frecuente de una nueva generación de policomprimidos es la mejor forma de optimizar la adherencia al tratamiento y así el pronóstico en pacientes cardiovasculares.

Durante esta sesión el Dr. Williams discutió a cerca de los beneficios de controlar tanto la presión arterial como el colesterol LDL en términos de protección cardiovascular. Los cluster clínicos en el cual se combinan múltiples factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, HTA y la dislipidemia son una verdadera barrera para la prevención de eventos cardiovasculares. Estos cluster produce un efecto multiplicador incrementando las comorbilidades en un 400 a 700%. LA HTA sumada a otro factor de riesgo cardiovascular es una condición común en el mundo. Es por ello que tratar la presión arterial en forma aislada no es suficiente.

En el estudio INTERHEART<sup>21</sup> podemos ver el efecto de esta combinación. La asociación de HTA a otros 3 factores de riesgo CV, aumento riesgo de padecer eventos CV de 1,9 a 42,3. Por otro lado, podemos ver por ejemplo en el estudio PRIME como solo el tratamiento de la HTA dejó un claro riesgo residual en los pacientes. El comparativo entre pacientes tratados con antihipertensivo vs. pacientes no hipertensos, mostraba riesgo incrementados para enfermedad cardiovascular entre 1,15 y 1,75.

De los estudios de randomización mendeliana, como el Nature's Clinical Trial<sup>22</sup> podemos ver que el 80% de la reducción de los eventos coronarios cuando reducimos 1 mmol/L el col-LDL y 10 mmHg la PAS. Pero esto no debe sorprendernos, ya que en el estudio Framingham el control óptimo de todos los factores de riesgo, reducía los eventos cardiovasculares al 8%.

Cuál sería entonces una estrategia adecuada para la prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes con HTA:

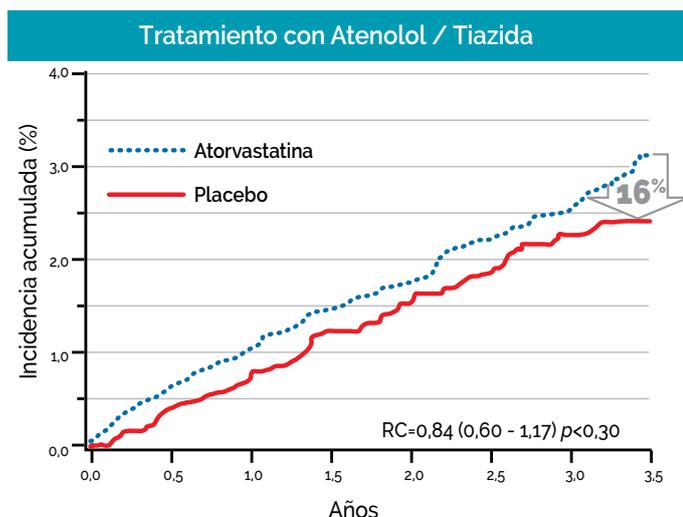
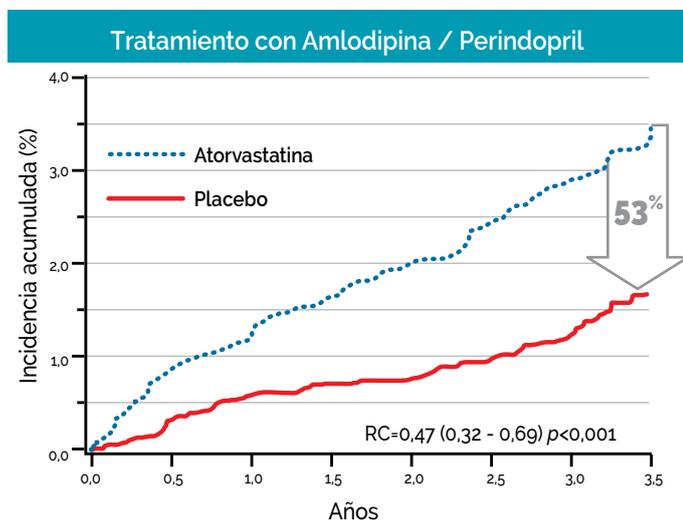
1. Ir más abajo (en términos de reducción de la PA)
2. Comenzar en forma más temprana
3. Manejo concomitante de los factores de riesgo CV (hábitos saludables y uso de estatinas)

¿Podemos eliminar el exceso de riesgo? No, claramente aún no podemos eliminar este riesgo que incluso se presenta en pacientes con valores de PA entre 110-120 mmHg. Pero si podemos aportar un beneficio adicional de reducción de riesgo CV añadiendo estatinas para reducir el riesgo cardiovascular.

En el estudio ASCOT-LLA<sup>23</sup> podemos ver como existe una reducción del 36% de los eventos coronarios fatales y no fatales y 27% de reducción de ACV fatal y no fatal en la rama de tratamiento en que se agregaba atorvastatina 10 mg, sumado al tratamiento antihipertensivo ya explicado. Cuando se realiza el análisis 2x2 para el punto final primario en base al tratamiento antihipertensivo la rama perindopril/amlodipina/atorvastatina redujo 53%

los eventos cardiovasculares duros comparativamente con solo 16% del tratamiento estándar (figura 4).

**Figura 4**  
**Análisis 2x2 ASCOT-LLA**  
**Objetivo primario: IM no fatal y CHD fatal**



p por interacción= 0,017

Otro estudio donde se puede ver el impacto del tratamiento con estatinas asociado al tratamiento antihipertensivo, es en la rama de pacientes con enfermedad renal crónica del estudio SPRINT, en el cual tanto a la rama de tratamiento intensivo como en la rama de tratamiento convencional se adicionó estatinas, y estas redujeron la mortalidad CV y los eventos CV en forma significativa, para el mismo valor de presión arterial.

Estos estudios se ven reflejados en las guías ESC/ESH de HTA 2018<sup>6</sup> en el cual con fuerte evidencia se recomienda el tratamiento con estatinas a pacientes con alto y muy alto riesgo cardiovascular. Además, recomiendan que podrían ser consideradas en los pacientes de bajo y moderado riesgo.

En conclusión, el tratamiento con estatinas asociado a el tratamiento estándar antihipertensivo es una estrategia terapéutica muy eficaz en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes. La recomendación es en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, pero luego de los datos presentados podemos decir que los grupos de leve a moderado riesgo también se favorecen con esta estrategia.

### Sesión Hotline 2020 en HTA

**La reducción de la presión arterial es incluso más beneficiosa de lo que se pensaba: estudio BPLTTC.**

"Las mayores caídas en la presión arterial con medicamentos conducen a mayores reducciones en el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares", dijo el investigador principal, el profesor Kazem Rahimi de la Universidad de Oxford, Reino Unido. "Esto es cierto independientemente del nivel inicial de presión arterial, en personas que previamente tuvieron un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular y en personas que nunca han tenido una enfermedad cardíaca".

"El hecho de que los efectos relativos sean similares para todos no significa que todos deban ser tratados", agregó. "Esta decisión dependerá de la probabilidad de que una persona sufra una enfermedad cardiovascular en el futuro; hay varias calculadoras de riesgo que los profesionales de la salud pueden usar. Otros factores a considerar son el potencial de efectos secundarios y el costo del tratamiento".

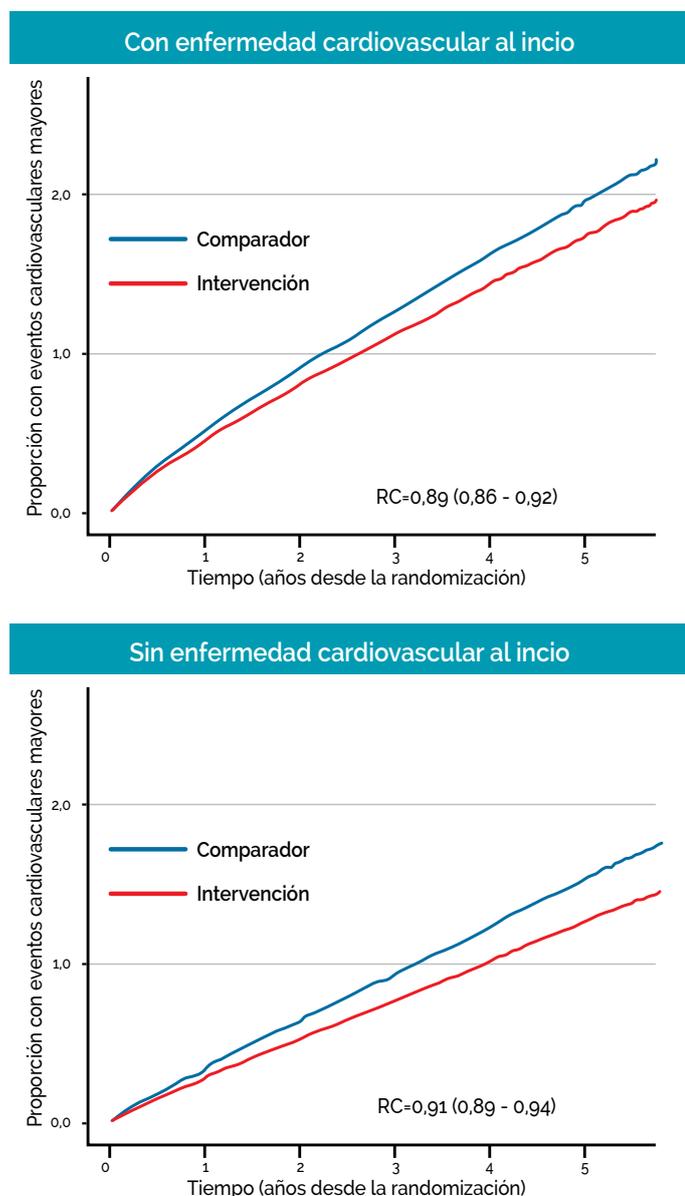
Ha habido controversia sobre si la disminución farmacológica de la presión arterial es igualmente beneficiosa en personas con un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular previo o sin él, y cuando la presión arterial está por debajo del umbral de hipertensión (típicamente 140/90 mmHg). La evidencia de estudios anteriores no ha sido concluyente, lo que ha llevado a recomendaciones de tratamiento contradictorias en todo el mundo.

El estudio incluyó a 348,854 participantes de 48 ensayos. Los participantes se dividieron en dos grupos: los que tenían un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular y los que no. Cada grupo se dividió en siete subgrupos según la presión arterial sistólica en el momento del ingreso al estudio (menos de 120, 120-129, 130-139, 140-149, 150-159, 160-169, 170 y más mmHg).

Durante un promedio de cuatro años de seguimiento, cada reducción de 5 mmHg en la presión arterial sistóli-

ca redujo el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores en aproximadamente un 10%. Los riesgos de accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte por enfermedad cardiovascular se redujeron en un 13%, 7% y 14% y 5%, respectivamente. Ni la presencia de enfermedad cardiovascular ni el nivel de presión arterial al inicio del estudio modificaron el efecto del tratamiento.

**Figura 5**  
Efectos sobre los eventos cardiovasculares mayores por cada 5 mmHg de reducción de la PAS, según el estado de ECV a nivel basal



El racional de este estudio se basó en que en la actualidad, las pautas de hipertensión recomiendan evaluar el riesgo cardiovascular general, pero solo después de que la presión arterial haya alcanzado un cierto umbral. Esto deja por fuera de elegibilidad terapéutica a

una amplia gama de personas que no son elegibles ya que su presión arterial está por debajo de ese umbral (140/90 mmHg).

El Dr. Diederick Grobbee, profesor de epidemiología del Centro Universitario de Utrecht de Holanda en su comentario en carácter de chairman, expuso que la hipertensión es quizás menos relevante como diagnóstico, pero el tratamiento de la presión arterial se está volviendo más importante como un modificador del riesgo inicial incluso en presencia de presiones sanguíneas relativamente bajas.

Por otro lado, el Dr. Johannes Reitsma, comentarista designado, mencionó que el BPLTTC constituye una valiosa fuente de datos, que permite una mayor flexibilidad para investigar varios subgrupos. Agregando que le gustaría ver más información sobre las variaciones en los estudios individuales incluidos y más enfoque en los beneficios absolutos así como el análisis de los efectos secundarios.

**Guías Europeas de Dislipemia 2019: ¿Qué ha cambiado?**

**Elección del mejor enfoque de tratamiento para la dislipidemia: monoterapia frente a terapia combinada**

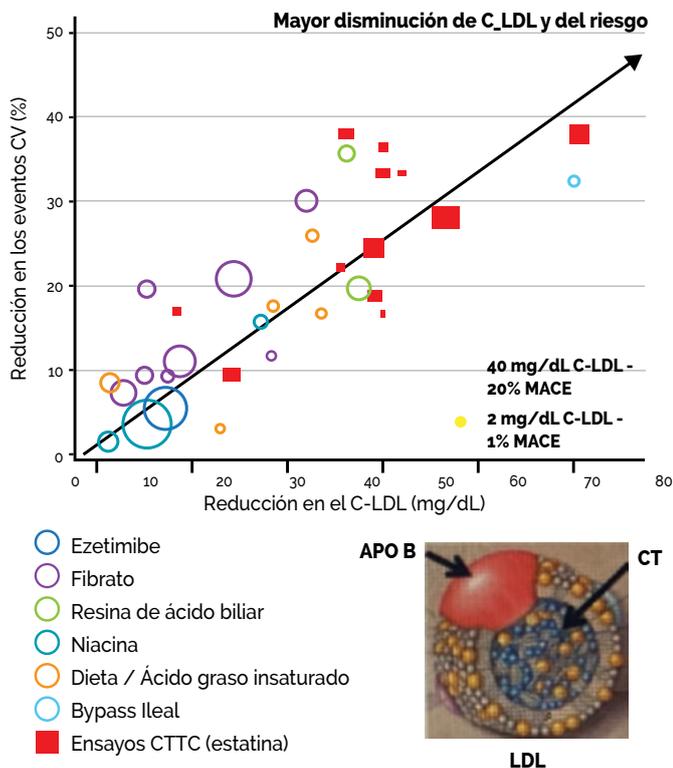
El Dr. Alberto Zambon (Italia) comenzó su charla mostrando la imagen comparativa entre los cambios actualizados de la guía 2019<sup>25</sup> respecto a los límites considerados para la reducción de colesterol LDL en pacientes para reducir el RCV. Los pacientes de muy alto riesgo (menos 55 mg/dL y descenso mayor 50%); alto riesgo (menos 70 mg/dL y descenso mayor 50%); moderado riesgo (menos 100 mg/dL) y bajo riesgo (menos de 110 mg/dL). Esta fue una gran actualización de las guías. En la figura 6 podemos ver el esquema de tratamiento y reducción del colesterol LDL.

Además, en la guía hace especial énfasis en la utilización de estatinas en altas dosis para la reducción adecuada de la LDL, con fuerte evidencia. También utiliza el esquema de escala de dosis para lograr los objetivos, en el cuál vemos que aparece la estatina en asociación a las altas dosis de estatinas cuando no logramos los objetivos.

El Dr. Leopoldo Perez de la Isla, mostró que debemos llegar al colesterol LDL más bajo posible, ya que esta es la forma de reducir adecuadamente los eventos cardiovasculares a 5 o 10 años. También agrega que debemos

chequear los niveles de lípidos cada 4 semanas hasta alcanzar el objetivo terapéutico.

**Figura 6**  
Cada 39 mg/dl (1mmol/L) de reducción en el C-LDL se produce una reducción anual de riesgo CV del 28% independientemente del mecanismo



**No hay evidencia de ningún umbral inferior de C-LDL**

Datos de los estudios con medicamentos para reducir los lípidos sin estatinas superpuestos a los datos de Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) 2005 metaanálisis. El ensayo IMPROVE-IT tuvo el poder estadístico adecuado para mostrar la eficacia en la reducción incremental del C-LDL en los resultados CV (conversión 100mg/dL=2,59 mmol/L)

CV= cardiovascular, IMPROVE-IT= IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, C-LDL= colesterol LDL

CTT Collaboration, Lancet 2005;366:1267-78; CTT Collaboration, Lancet 2010;376:1670-81; Cannon CP, et al. N. Engl J Med 2015; 372:2387-97.

Utilizando un título destacado, el Dr. De la Isla nos marcó que "Cuanto antes" debemos comenzar a utilizar dosis fijas combinadas (DFC) o polipildoras para el óptimo tratamiento de esta patología, tal como ocurre en la hipertensión arterial.

Otro concepto muy importante comentado fue el de tratamiento a largo plazo sin interrupciones, como podemos ver en el trabajo publicado en Atherosclerosis 2015<sup>26</sup> en el cual esta estrategia, redujo significativamente los eventos y la mortalidad cardiovascular.

El tercer concepto es tratar la aterosclerosis y no la estenosis, ya que esto permite prevenir los eventos CV, rejuvenecer los vasos y mejorar el pronóstico del paciente. ¿Qué herramientas tenemos para esto?: Estatinas, Ezetimibe y PCSK9.

Nuevamente el Dr. Zambon, nos presentó como debemos usar las combinaciones farmacológicas en la práctica diaria y cuáles son los beneficios. En datos obtenidos de estudios como el EUROASPIRE IV y V<sup>8-9</sup> podemos ver que encontramos una alta tasa de tratamiento con estatinas, pero una baja tasa de objetivos, como se especifican en las guías. Y que además, si utilizamos datos de la vida real vemos que solo el 36% de los pacientes están con dosis altas de estatinas a pesar de tratarse de pacientes de prevención secundaria<sup>27</sup>. En un metaanálisis de 8 ensayos clínicos con estatinas, podemos ver que solo el 5% de los pacientes logran alcanzar los objetivos terapéuticos de < 50 mg/dL de colesterol LDL como marcan las guías, esto en tratamiento con monoterapia.

En una revisión sistemática de Lorenzi M.<sup>28</sup> vemos que el ezetimibe sumado al tratamiento con estatinas, cualquiera sea esta, fue capaz de reducir el colesterol LDL a valores objetivos en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Algo similar ocurrió en el estudio de Kunti y col.<sup>29</sup> en el cual se redujeron los eventos cardiovasculares de 3086 a 2069 (72 a 48 eventos/1000 pacientes) en el seguimiento a 5 años con el tratamiento asociado estatina/ezetimibe.

La adherencia a las estatinas también es un gran problema. Varios estudios han mostrado que la adherencia a los 6 meses de tratamiento se reduce a menos del 30% en pacientes de prevención secundaria. Esto fue mejorado a 71% en pacientes que se agregaba ezetimibe al tratamiento mejorando el perfil de colesterol LDL y la adherencia

Para continuar el Dr. De la Isla, plantea la siguiente pregunta: ¿Cómo los cardiólogos locales interpretan las guías de lípidos? De varios consensos y guías podemos extraer dos grandes conceptos

1. El tratamiento debe ser precoz
2. Con estatinas a altas dosis

Estos dos puntos con importante evidencia, son lo que permiten una reducción adecuada de los eventos CV en los pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular.

Luego el Dr. Zambon habló sobre la combinación estatinas/ezetimibe. ¿Qué evidencia tenemos de terapias para la reducción del colesterol LDL a menos de 55 mg/dL? Tres grandes estudios nos han demostrado reducciones significativas de los eventos cardiovasculares como muerte CV, infarto, ACV y revascularización coronaria, estos son IMPROVE-IT, FOURIER y ODDYSSEY<sup>30-32</sup>. (Ver Figura 6)

En el estudio IMPROVE-IT<sup>30</sup> podemos ver que no hay diferencias entre los eventos CV en los pacientes que recibieron estatinas/ezetimibe diabéticos vs. no diabéticos, pero ambos grupos por igual presentaron beneficios en términos de eventos duros. Según un artículo

publicado por Banach y col.<sup>33</sup> el NNT para obtener beneficios en pacientes polivasculares es solo de 24 y si combinamos diabetes con enfermedad polivascular es de 11.

Por otro lado, la evidencia muestra que  $\frac{1}{4}$  de los pacientes tratados con estatinas no responden adecuadamente al descenso del colesterol-LDL, seguramente por problemas de absorción de las estatinas, que puede presentarse entre el 20 al 80% según las series de casos revisados. Así también vemos que la adición de ezetimibe, un inhibidor de la absorción de colesterol, permitió mejorar el perfil lipídico de estos pacientes. Es por esto que la terapia hipolipemiente debe ser individualizada de acuerdo a la respuesta del paciente.

¿Qué datos del mundo real podemos rescatar respecto a la indicación de estatinas? El Dr. De la Isla nos muestra un trabajo de su autoría que compara en el seguimiento las prescripciones de estatinas. Ahí podemos ver que Atorvastatina tiene un aumento de la prescripción, sin embargo la indicación de rosuvastatina aumentó casi el doble, al igual que la indicación de rosuvastatina plus ezetimibe<sup>34</sup>. Esto probablemente se deba a que es necesario bajar más los valores de colesterol-LDL, para ello necesitamos formulaciones potentes rosuvastatina es más potente y mejor tolerada y el plus de ezetimibe permite alcanzar los objetivos.

En conclusión, la utilización de combinaciones farmacológicas para la reducción del colesterol-LDL es segura y eficaz, la combinación rosuvastatina/ezetimibe es la de mayor potencia y mejor tolerancia. Cuando las metas no son alcanzadas, necesitamos asociar a esto, sobre todo en pacientes de alto riesgo, un iPSCk9 para llegar a la meta de menos de 55 mg/dL de colesterol-LDL

## Sesión Hotline en Insuficiencia cardíaca

**EMPEROR-Reduced:  
8 mensajes clave que  
cambiarán nuestra visión en el  
tratamiento de la Insuficiencia  
cardíaca**

En una de las presentaciones más esperadas para esta edición del congreso, el Dr. Milton Packer, primer autor de la publicación simultánea en NEJM y co-investigador principal del estudio, reveló los resultados que demostraron la eficacia y seguridad de empagliflozina en la reducción de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica reducida.

### 1. Población de EMPEROR-Reduced.

El grupo del estudio fue una población promedio de un ensayo clínico de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida crónica. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio de 27,7%, edad de 67 años. 34% de los pacientes de Latinoamérica, Fibrilación auricular en 35% y hospitalización < 12 m por insuficiencia cardíaca descompensada fue de 31%. La mayoría de los pacientes estaban en clase funcional NYHA II (75%).

### 2. Objetivos y hallazgos principales.

El estudio tuvo un objetivo y dos objetivos secundarios en orden jerárquico. El estudio mostró reducciones significativas en el desenlace primario y en los dos desenlaces secundarios.

El riesgo de presentar el combinado de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular fue 25% menor (HR: 0,75; IC 95%: 0,65 - 0,86) en los pacientes asignados a empagliflozina. Igualmente, la tasa de hospitalizaciones fue menor (HR: 0,70) en el grupo empagliflozina, y la tasa de declive en la función renal fue más lenta (-0,55 frente a 2,28 ml/min) en el grupo de empagliflozina.

### 3. Eventos adversos.

La tasa combinada de eventos adversos graves cardíacos o renales fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo.

### 4. Los pacientes excluidos de EMPEROR-Reduced.

Se excluyó a tres poblaciones clave: pacientes en la fase temprana postinfarto (90 días), pacientes con insuficiencia cardíaca grave descompensada y pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiotoxicidad.

### 5. Principales diferencias entre EMPEROR-Reduced<sup>36</sup> y DAPA-HF<sup>37</sup>.

Los pacientes en EMPEROR-Reduced tuvieron peor función sistólica (27 frente a 31%; concentraciones mayores de péptidos natriuréticos durante el reclutamiento: 1.887 frente a 1.428 pg/ml), y mayor proporción de pacientes que recibieron terapia con sacubitril/valsartán, resincronización cardíaca y desfibrilador automático implantable.

### 6. Efecto de clase.

Al combinar los resultados de los diferentes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en diabetes (EMPA-REG OUTCOME<sup>37</sup>, DECLARE-TIMI 58<sup>38</sup>, CANVAS<sup>39</sup>) y los ensayos de eficacia en insuficiencia cardíaca (EMPEROR-Reduced<sup>35</sup> y DAPA-HF<sup>36</sup>) y renal (CREDENCE<sup>40</sup> y DAPA-CKD<sup>41</sup>), se han demostrado reducciones

consistentes en eventos cardiovasculares y renales que sugieren un efecto de clase en diferentes niveles de la enfermedad (prevención primaria, tratamiento en enfermedad establecida, con y sin diabetes).

### 7. Sobre las diferencias en mortalidad cardiovascular en EMPEROR-Reduced y DAPA-HF.

Si bien DAPA-HF<sup>36</sup> no incluyó la mortalidad cardiovascular como un objetivo jerárquico, el estudio encontró reducción nominal en mortalidad cardiovascular de 18% (HR: 0,82) estadísticamente significativa. Este hallazgo no fue evidenciado en EMPEROR-Reduced (HR: 0,92; IC 95%: 0,75 - 1,12).<sup>35</sup>

Sin embargo, al analizar los resultados de los estudios DECLARE TIMI 58<sup>38</sup> y EMPA-REG-OUTCOME<sup>37</sup>, es notorio que esta relación se invierte. En EMPA-REG-OUTCOME se encontró disminución de 38% de mortalidad cardiovascular.

Es importante destacar que ninguno de los 4 ensayos incluyó este desenlace como parte de sus objetivos primarios, y que estos hallazgos pueden resultar incidentales, o traducir un efecto heterogéneo en diferentes poblaciones. Al momento de metaanalizar los resultados, es posible que exista un efecto modesto en reducción de mortalidad cardiovascular.

### 8. Implicancias prácticas del estudio.

EMPEROR-Reduced<sup>35</sup> contribuye a que, independientemente de la presencia de diabetes, el uso de inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa de tipo 2 es eficaz y seguro en la prevención de desenlaces cardiovasculares y renales en insuficiencia cardíaca. Con esto, los inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa de tipo 2 se establecen como el cuarto pilar en el tratamiento de este grupo de pacientes, y su uso debe ser considerado en etapas tempranas.

### Otros tópicos de relevancia durante el congreso

Durante este exitoso congreso, en el cuál gran parte de los cardiólogos y no cardiólogos interesados en la cardiología nos pudimos actualizar, se presentaron las siguientes guías de prácticas clínicas

1. 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines
2. 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines
3. 2020 Atrial Fibrillation (Management of) Guidelines
4. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease

También por primera vez se presentó un estudio randomizado para evaluar si es necesario o no suspender la terapia anti-sistema renina-angiotensina en los pacientes con enfermedad por COVID-19

### BRACE CORONA

#### Continuar frente a suspender los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina; impacto de los resultados adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19

BRACE CORONA es un estudio pragmático, multicéntrico, aleatorizado, fase IV que reclutó aproximadamente 500 pacientes en Brasil.

El estudio se basaba en dos hipótesis:

- 1) la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona es dañino (peor evolución en pacientes con COVID-19);
- 2) la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona es protectora (por lo tanto puede atenuar la injuria pulmonar).

Los pacientes fueron identificados a través de un registro nacional de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Los sujetos elegibles tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista de receptor de angiotensina) con diagnóstico confirmado de COVID-19 fueron aleatorizados a una estrategia de continuar el tratamiento o discontinuarlo por 30 días.

El criterio de valoración principal es la mediana de días vivo y fuera del hospital a 30 días. Se incluyó a 659 pacientes en 29 centros en Brasil. Todos los participantes recibían en forma crónica inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonista de receptor de angiotensina y habían sido hospitalizados con infección por COVID-19.

El número de días vivo y fuera del hospital fue de 21,9 para los pacientes que suspendieron los fármacos y 22,9 para los pacientes que los continuaron.

El cociente promedio de días vivo y fuera del hospital entre los grupos que suspendieron y continuaron fue de 0,96 (IC95%: 0,90 a 1,01; p = 0,09). La diferencia promedio entre los grupos fue de -1,1 días (IC 95%: -2,33 a 0,17).

La proporción de pacientes vivos y fuera del hospital al final de los 30 días en el grupo que suspendió los fármacos fue de 91,8% frente a 95% en el grupo que los continuó.

La tasa de mortalidad a 30 días fue similar en los dos grupos (2,8% frente a 2,7%, respectivamente con HR: 0,97).

**Conclusión:** Debido a que estos hallazgos indican que no hay beneficio clínico de interrumpir rutinariamente estos fármacos en pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado, estos antihipertensivos deben ser continuados en aquellos pacientes con indicación.

## Referencias

- Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors Associations With Midlife Blood Pressure Levels and Cardiovascular Events. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M, Elliott P, Tzoulaki I. *Circulation*. 2018;137:653-661
- Vongpatanasin W. Resistant Hypertension: A Review of Diagnosis and Management. *JAMA*. 2014;311(21):2216-2224
- Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2017;39(3):257-263
- Ntineri A, Niiranen TJ, McManus RJ, Lindroos A, Jula A, Schwartz C, Kollias A, Andreadis EA, Stergiou GS Ambulatory versus home blood pressure monitoring: frequency and determinants of blood pressure difference and diagnostic disagreement. *J Hypertens*. 2019 Oct;37(10):1974-1981.
- Sykes et al. BMJ 1990 (Sykes D, Dewar R, Mohanaruban K, Donovan K, Nicklason F, Thomas D, Fisher D Measuring blood pressure in the elderly: does atrial fibrillation increase observer variability? *BMJ* 1990 Jan 20;300(6718):162-3. doi: 10.1136/bmj.300.6718.162
- Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021-3104.
- Sabayan Behnam, Wijsman Liselotte W, Foster-Dingley Jessica C, Stott David J, Ford Ian, Buckley Brendan M et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study *BMJ* 2013; 347 :f4600
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruithans J, Castro Conde A, Cifková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-48)
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badarone J, Bruithans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Störk S, Tokgözoğlu L, Tsioufis C, Vulic D, Wood D; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(8):824-835.
- Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, Chazova IE, Puig JG. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens*. 2015 Feb;33(2):401-11.
- Egan BM, Laken MA. Is blood pressure control to less than 140/less than 90 mmHg in 50% of all hypertensive patients as good as we can do in the USA: or is this as good as it gets? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Jul;26(4):300-7.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):137-45.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, Poulter N, Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1127-1137.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1114-7.
- Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, Chazova IE, Puig JG Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens*. 2015 Feb;33(2):401-11
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.
- van Gijn J. The PROGRESS Trial: Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia Emerging Therapies: Critique of an Important Advance)
- Beckett N, Peters R, Fletcher A, Staessen J, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen R, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt C, for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.)
- Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLOS ONE* 9(5): e98699.)
- Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial

- infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 364, 9438. P937-952.2004.
26. Nowak C, Årnlöv J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. *Nat Commun*. 2018 Sep 27;9(1):3957.
  27. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; 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 Apr 5;361(9364):1149-58.)
  28. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116
  29. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205.
  30. Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Kim HK, Yun YD, Choi SH, Sung J, Lee TY, Kim SH, Koh SB, Kim MC, Chang Kim H, Kimm H, Nam C, Park S, Jee SH. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015 Sep;242(1):367-75.
  31. Li I at al. JMCP Supplement, 22, 4, 2016
  32. Lorenzi, M., Ambegaonkar, B., Baxter, C.A. et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 108, 487-509 (2019)
  33. 29- Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J, Ray KK. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018 Dec 7;1(8):e185554.
  34. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582.
  35. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971.
  36. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 5;73(4):387-396.). (Ver Figura 6)
  37. Banach M, Nikolic D, Rizzo M, Toth PP. IMPROVE-IT: what have we learned? *Curr Opin Cardiol*. 2016 Jul;31(4):426-33.
  38. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambón D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea Á, Sanchez Muñoz-Torrero JF, Padró T, Argueso R, Miramontes-González JP, Badimón L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017 May 30;135(22):2133-2144.
  39. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
  40. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1402-1411.
  41. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1384-1395
  42. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20.
  43. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):323-334.
  44. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, Bajaj HS, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Di Tanna GL, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Neal B, Pollock C, Qiu R, Sun T, Wheeler DC, Zhang H, Zinman B, Rosenthal N, Perkovic V; CREDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020 May;31(5):1128-1139.
  45. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.



## La línea antihipertensiva para cada tipo de paciente

**COVERENE**<sup>®</sup>  
perindopril



Perindopril 5 mg  
30 comp. rec.

Perindopril 10 mg  
30 comp. rec.

**COVERAM**<sup>®</sup>  
perindopril | amlodipina



Perindopril-  
Amlodipina 5/5 mg  
30 comp. rec.

Perindopril-  
Amlodipina 5/10 mg  
30 comp. rec.

Perindopril-  
Amlodipina 10/5 mg  
30 comp. rec.

Perindopril-  
Amlodipina 10/10 mg  
30 comp. rec.

**PRETERAX**<sup>®</sup>  
perindopril | indapamida



Perindopril 2.5 mg/  
Indapamida 0.625 mg  
30 comp. rec.

Perindopril 5 mg/  
Indapamida 1.25 mg  
30 comp. rec.

Perindopril 10 mg/  
Indapamida 2.5 mg  
30 comp. rec.

**TRIPLIXAM**<sup>®</sup>  
perindopril | indapamida | amlodipina



Perindopril 5 mg/  
Indapamida 1.25 mg/  
Amlodipina 5 mg  
30 comp. rec.

Perindopril 10 mg/  
Indapamida 2.5 mg/  
Amlodipina 5 mg  
30 comp. rec.

Perindopril 10 mg/  
Indapamida 2.5 mg/  
Amlodipina 10 mg  
30 comp. rec.

1969

**50**

2019

años de innovación  
en Hipertensión.



SERVIER la referencia en el  
**CONTROL**  
de la HIPERTENSIÓN

# La línea antihipertensiva para cada tipo de paciente



**Coverene:** Cada comprimido de Coverene contiene perindopril arginina, un inhibidor de la ECA de larga duración. Coverene 5 mg: 3,395 mg de Perindopril base equivalente a 5 mg de Perindopril arginina. Coverene 10 mg: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina. Indicación: Hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca. Enfermedad coronaria estable. Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización. Posología y administración: una toma diaria, por la mañana, antes del desayuno. Hipertensión Arterial: La posología inicial recomendada es de 5 mg/día, lo que puede incrementarse la dosis hasta 10 mg/día, al cabo de un mes de tratamiento. En los pacientes con una activación intensa del sistema de renina angiotensina-aldostrona iniciar con 2,5 mg (equivalente a medio comprimido de 5 mg). En pacientes tratados concomitantemente con diuréticos, administrar con precaución. En los pacientes de edad avanzada, iniciar con una dosis diaria de 2,5 mg, que puede aumentarse progresivamente hasta 5 mg al cabo de un mes y hasta 10 mg, dependiendo de la función renal. Insuficiencia cardíaca: iniciar con una dosis de 2,5 mg por la mañana, que se puede aumentar a 4,5 mg/día, al cabo de 2 semanas como mínimo. El tratamiento se iniciará con una vigilancia estricta en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en los de alto riesgo. Enfermedad coronaria estable: iniciar con una dosis diaria de 5 mg durante dos semanas, se incrementará a 10 mg/día, dependiendo de la función renal y de la tolerancia a la dosis de 5 mg. En los pacientes de edad avanzada iniciar con una dosis diaria de 2,5 mg durante una semana, se incrementará a 5 mg diarios durante la semana siguiente y dependiendo de la función renal, puede incrementarse la dosis a 10 mg/día. Sólo puede incrementarse la dosis si a más baja sido bien tolerada. Insuficiencia renal:  $Cl_{CR} > 60$  ml/min: 5 mg/día;  $30 < Cl_{CR} < 60$  ml/min: 2,5 mg/día;  $15 < Cl_{CR} < 30$  ml/min: 2,5 mg/día;  $Cl_{CR} < 15$  ml/min: 2,5 mg en los días de diálisis. Niños y adolescentes (menores de 18 años): no se recomienda su uso. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al perindopril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro ICA. Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con ICA. Angioedema hereditario o idiopático. Segundo y tercer trimestres del embarazo. Uso concomitante de Coverene con productos que contengan aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Advertencias y Precauciones: Enfermedad coronaria estable. Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angioedema o picho inestable (gripe o no), se procederá a una minuciosa evaluación del beneficio / riesgo antes de continuar con el tratamiento. Hipertensión: El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben efectuar bajo riguroso seguimiento médico en pacientes con hipertensión sintomática (depleción de volumen, hipertensión grave dependiente de la renina, insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada) o con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: usar con precaución. Insuficiencia renal: monitorear el potasio y la creatinina. En pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales y estenosis de la arteria renal de un riñón único o pacientes con hipertensión renovascular, iniciar bajo estricta vigilancia médica; se administrará dosis bajas y se ajustará con precaución la posología. Pacientes hemodializados: utilizar otro tipo de membrana de diálisis o un agente antihipertensivo de clase diferente. Trasplante de riñón: No se dispone de información. Hipersensibilidad, angioedema y angioedema intestinal: suspender de inmediato la medicación y vigilar al paciente hasta la remisión completa de los síntomas. El angioedema asociado a un edema de laringe puede resultar mortal. Reacciones anafilácticas durante una aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilácticas. Pueden evitarse suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis. Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Estas reacciones pueden evitarse suspendiendo de forma temporal los IECA durante la desensibilización, pero reaparecen si se procede a una reexposición accidental. Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA han sido asociados con un síndrome que comienza por una ictericia colestásica, y puede progresar hacia la hepatitis necrosante fulminante (a veces) la muerte. Suspender el tratamiento en caso de ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas. Neutropenia / agranulocitosis / trombocitopenia / anemia: utilizar con precaución si el paciente presenta enfermedades del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, allopurinol o procainamida. Vigilar periódicamente el recuento leucocitario y advertir de notificar cualquier signo de infección. Raza. Tos: No productiva. Cirugía / anestesia: interrumpir el tratamiento una día antes de la cirugía. Hipertrofia: monitorear con frecuencia el potasio sérico en caso de insuficiencia renal, deterioro de la función renal, edad superior a 70 años, diabetes, deshidratación, descompensación cardíaca aguda, adicción metabólica, tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio. Pacientes diabéticos: monitorear la glucemia durante el primer mes. No lo asociar. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRA): no recomendado. Excipientes: Debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de la galactosa o déficit de lactasa. Embarazo: Interrumpir de inmediato y de ser necesario, iniciar un tratamiento alternativo. Lactancia: No se recomienda su uso. Recomendar precaución en la conducción de vehículos o máquinas. Los pacientes deben ser tratados con precaución en caso de tratamientos concomitantes. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Vertigo; Alteraciones visuales; Acúfenos; Hipotensión; Tos; Disona; Dolor abdominal; Prurito; Erupción; Estreñimiento; Diarrea; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares; Astenia. Poco frecuentes: Eosinofilia; Hipoglucemia; Hipertrofia; Hiponatremia; Alteraciones del estado del ánimo; Alteraciones del sueño; Somnolencia; Síncopes; Palpitaciones; Taquicardia; Vasculitis; Broncoespasmo; Sequedad de boca; Urticaria; Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosa, lengua, glotis y/o laringe; Reacciones de fotosensibilidad; Penfigoide; Hipertensión; Artralgia; Migraña; Insuficiencia renal; Disfunción eréctil; Dolor torácico; Malestar general; Edema periférico; Pirexia; Urea elevada en sangre; Creatinina elevada en sangre; Cálidas; Raras: Bilirrubina elevada en sangre; Elevación de las enzimas hepáticas. Muy raras: Agranulocitosis o pancitopenia; Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito; Leucopenia/Neutropenia; Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH; Trombocitopenia; Confusión; Angina de pecho; Arritmia; Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo; ICUs, posiblemente secundario a hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo; Neumonia eosinofílica; Rinitis; Pancreatitis; Hiperreflexia tóxicola o colestásica; Eritema multiforme; Insuficiencia renal aguda. Última revisión: Noviembre 2015. MANTÉNASE FUERA DEL ALCANCE DE LA VISTA DE NIÑOS. Presentación: Envase de 30 comprimidos. Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42399. SERVICIO ARGENTINA S.A. Av. Castañares 3222 C.A.B.A. (C1406HS) Tel: 0800-777-SERVIER (7378437) Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica). Perindopril arginina 1 comprimido una vez al día.

**Coveram:** Composición: Cada comprimido de Coveram contiene perindopril arginina, un inhibidor de la ECA de larga duración y besilato de amlodipina, un bloqueante de los canales del calcio. Coveram 5/5-Perindopril-Amlodipina: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina- 6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina. Coveram 5/10-Perindopril-Amlodipina: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina -13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina. Coveram 10/5-Perindopril-Amlodipina: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina -6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina. Coveram 10/10-Perindopril-Amlodipina: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina-13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina. Indicación: Indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o de la enfermedad coronaria estable, en pacientes ya controlados con Perindopril y Amlodipina administrados de forma concomitante a las mismas dosis. Posología y administración: Via oral. Un comprimido diario, preferentemente antes del desayuno. La combinación de dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Si se requiere un cambio de posología, puede modificarse la dosis de Coveram o se puede considerar un ajuste de dosis individual con una combinación libre. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro ICAe antecedentes de angioedema asociado con un tratamiento previo con un IECA, angioedema hereditario o idiopático, segundo y tercer trimestre de embarazo; uso concomitante de Coveram con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), uso concomitante con sacubitril/valsartán. Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional. Embarazo: Lactancia (la amlodipina se excreta en la leche materna). Proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartílico del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de la amlodipina en los lactantes. Hipertensión grave, hipersensibilidad a amlodipino o a derivados de dihidropiridina, shock incluyendo shock cardiogénico, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis de aórtica), insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable, post-infarto agudo de miocardio. Reacciones adversas: Muy frecuentes: Edema. Frecuentes: somnolencia (especialmente al inicio del tratamiento), mareo (especialmente al inicio del tratamiento), cefalea (especialmente al inicio del tratamiento), dispepsia, parestesia, alteraciones visuales, diplopía, acúfenos, vértigo, palpitaciones, rubefacción, hipertensión, insuficiencia renal, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, alteración del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, prurito, erupción cutánea, exantema, hinchazón de las articulaciones, calambres musculares, fatiga, astenia. Poco frecuentes: rinitis, eosinofilia, hipoglucemia, hipoglucemia, hiponatremia, hiponatremia, insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, alteraciones del sueño, temblor, hipotensión, síncope, taquicardia, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, broncoespasmo, sequedad de boca, angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe, alergia, purpura, cambio de color de la piel, hiperhidrosis, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, edema, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor de espalda, alteraciones de la circulación, náusea, aumento de la frecuencia urinaria, ginecomastia, edema periférico, dolor de pecho, dolor, malestar, púrpura, aumento de peso, pérdida de peso, elevación en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: confusión, empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas elevadas. Muy raras: Leucopenia/neutropenia, agranulocitosis o pancitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica por enzimas específicas en pacientes con una deficiencia congénita de G-6PDH, hiperglucemia, hipertensión, neuropatía periférica, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, hiperplasia gingival, pancreatitis, gastritis, hepatitis, ictericia, hepatitis bin tóxicola o colestásica, elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría coincidiendo con colestasis), edema de Quincke, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, insuficiencia renal aguda, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito. Frecuencia no conocida: trastorno extrapiarimidal (síndrome extrapiarimidal), necrosis epidérmica tóxica, fenómeno de Raynaud. Advertencias y Precauciones: Hipersensibilidad/Angioedema. La combinación de Perindopril con Sacubitril/Valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. Reacciones anafilácticas durante la aféresis de LDL y desensibilización. Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia. Evaluar la función renal antes y durante el tratamiento. Hipertensión renovascular: Existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipertensión renovascular: Existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipertensión renovascular: Existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arritmias, incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, neumonía eosinofílica, pancreatitis, hepatitis, función hepática anormal, hipercalemia, eritema multiforme, disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda. Frecuencia no conocida: reducción de potasio y hipotensión, especialmente grave en ciertos poblaciones de alto riesgo, posibilidad de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática, miopía, visión borrosa, torsades de pointes (potencialmente fatal), fenómeno de Raynaud, posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado y ya establecido, glucemia aumentada, uricemia aumentada, intervalo QT de electrocardiograma prolongado. ADVERTENCIAS: Comunes al Perindopril y a la Indapamida: Lito: la combinación de lito con la asociación de Perindopril e Indapamida no está generalmente recomendada. Relaciones con Perindopril: Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldostrona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumente el riesgo de hipertensión, hipotrofia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio: no está generalmente recomendada. Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia: se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea. Hipertensión renovascular: existe un riesgo aumentado de hipertensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECA. Hipersensibilidad / angioedema: la frecuencia de angioedemas es más elevada en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas. Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus). La combinación de Perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de Perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser reanunciado con Perindopril. Los factores de riesgo de desamparo hipotensivo (por ejemplo, riacetodril) en IECA también puede aumentar el riesgo de angioedema. Reacciones adversas: Frecuentes: Mareos; Cefalea; Parestesia; Dispepsia; Dismúnea; Náuseas; Vómitos; Calambres musculares y astenia, reacciones de fotosensibilidad, sobre todo dermatológicas; en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares. Poco frecuentes: eosinofilia, hipoglucemia, hipotrofia, hipotrofia que revierte con la suspensión del tratamiento, hiponatremia, alteraciones del humor, alteraciones del sueño, somnolencia, síncope, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, broncoespasmo, sequedad de la boca, urticaria, angioedema, purpura, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, penfigoide, artralgia, migraña, insuficiencia renal, disfunción eréctil, dolor torácico, malestar general, edema periférico, púrpura, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, cálidas. Raras: empeoramiento de la psoriasis, bilirrubina elevada en sangre, enzimas hepáticas aumentadas, fatiga. Muy raras: rinitis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, confusión, icterus posiblemente secundario a una hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo, angina de pecho, arr



SERVIER ARGENTINA S.A.  
Castañares 3222 - CABA - C1405HS, Argentina  
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

*Comprometido con la innovación y el progreso terapéutico,  
en beneficio del paciente*

IL 20-21 Novedades en HTA Congreso Europeo de Cardiología 2020 Experiencia Digital