



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

PROTOCOLO DE USO PARA CARVEDILOL

PRESENTACIÓN

Carvedilol 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg y 25 mg comp.

CATEGORÍA

Agentes alfa y beta-bloqueantes.

Código ATC: C07AG02.

INDICACIONES

Adultos

Uso normatizado

- De los betabloqueantes incluidos en el Formulario Terapéutico Provincial, carvedilol es el betabloqueante de elección en la insuficiencia cardíaca.
- Se debe utilizar atenolol (droga incluida en el Formulario Terapéutico Provincial como droga de uso habitual) como antihipertensivo de primera elección: por estar disponible en toda la red de salud, por tener carvedilol similar eficacia y seguridad y por no haber ninguna ventaja demostrada para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Hipertensión esencial

Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas.

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica

Carvedilol es eficaz en diversas enfermedades asociadas con el síndrome de la cardiopatía isquémica: angina crónica estable, isquemia miocárdica silente, angina inestable y disfunción isquémica del ventrículo izquierdo.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática

Carvedilol está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC) de moderada a grave, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o vasodilatadores.

Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años.

MECANISMO DE ACCIÓN

Es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Ha podido demostrarse que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenorreceptores alfa 1.

Reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema reninaangiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo. La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.

Carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propranolol, tiene propiedades estabilizantes de la membrana.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

Es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales in vitro e in vivo y en algunos tipos de células humanas in vitro.

Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:

- En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad beta-bloqueante).
- En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, si bien se prolonga el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas.

Distribución

Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98-99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%; en animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original.

Biotransformación

Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, siendo una de las principales reacciones la glucuronidación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Basándose en datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. En el ser humano, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidrox-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

Vida media

El promedio de la vida media de eliminación de carvedilol es de 6 a 10 horas.

Eliminación

El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La vía biliar es la principal vía de eliminación, excretándose por las heces en forma de metabolitos.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados.

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes que presentaban una patología hepática crónica, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor y el nivel plasmático máximo 5 veces mayor que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), y tomando como base el área bajo la curva, se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40-50% en comparación con pacientes hipertensos con funcionalismo renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los datos y un considerable solapamiento con valores normales.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Carvedilol no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

EMBARAZO

No se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres gestantes. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden producirse efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares.

Carvedilol no debería emplearse durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados compensen ampliamente los riesgos potenciales.

- Categoría FDA: C (todos los trimestres). Se desconoce si atraviesa la placenta.

LACTANCIA

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, estudios llevados a cabo en ratas en período de amamantar a sus crías demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

- Micromedex Lactation Rating: No pueden descartarse riesgos en infantes.
- e-lactancia: riesgo bajo. Debido a la falta de estudios, se recomienda medicación alternativa.

CONTRAINDICACIONES

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado.
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Asma
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto)
- Shock cardiogénico
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular)
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg)

PRECAUCIONES

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlada con digitálicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV.

Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con carvedilol debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.

Debe procederse con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes, es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante.

En pacientes con ICC con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol, los pacientes deberían estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante:

- El tratamiento con carvedilol no se debería interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1-2 semanas).
- Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.
- En pacientes que padecen trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud) puede producirse una exacerbación de los síntomas.
- Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

- Debería procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores entre carvedilol y los anestésicos.
- Carvedilol puede inducir una bradicardia. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 latidos/min., es necesario reducir la dosis de carvedilol.
- Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a una terapia con beta-bloqueantes solamente deberían tomar carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial.
- En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.
- Los fármacos con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, es preciso tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

EFFECTOS ADVERSOS

La frecuencia de los efectos adversos no es proporcional a la dosis con excepción del mareo, los trastornos de la visión y la bradicardia.

Trastornos del sistema nervioso:

- Muy frecuentes: Cefaleas, mareos, fatiga y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- Poco frecuentes: Estado de ánimo deprimido, trastornos del sueño, parestesias.

Trastornos cardíacos

- Frecuentes: Edema, hipotensión postural, bradicardia, e hipotensión.
- Poco frecuentes: Síncope, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías), angor pectoris, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).

Trastornos respiratorios

- Frecuentes: Asma y disnea en pacientes predispuestos.
- Raras: Obstrucción nasal.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: Molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

- Poco frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Raras: Trombocitopenia.

- Muy raras: Alteraciones en las transaminasas séricas y leucopenia.

Otros

- Frecuentes: Dolor en las extremidades, disminución del lagrimeo, irritación ocular.

- Poco frecuentes: Impotencia sexual, alteraciones de la visión.

- Raras: Sequedad de boca y trastornos de la micción (<1%).

- Muy raras: Reacciones alérgicas.

Se ha informado de casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres que se han resuelto discontinuando el tratamiento.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de eventos adversos relacionados con el uso de un medicamento, puede hacerlo on line, en la siguiente dirección:
<https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/>

SEGURIDAD

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, que utilizaban dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente, (de 38 a 100 veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR]), carvedilol no tenía efecto carcinogénico.

En una serie de pruebas realizadas en animales mamíferos y no mamíferos, tanto in vitro como in vivo, carvedilol no fue mutagénico. La administración de carvedilol a ratas preñadas a dosis que eran tóxicas para las madres (> 200 mg/kg = > 100 veces la DHMR) ocasionó una disminución de la fertilidad (escaso apareamiento, menos cuerpos lúteos e implantes, y menor respuesta embrionica). Dosis de > 60 mg/kg (> 30 veces la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de las crías. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la DHMR).

DOSIS

Adultos

Hipertensión esencial

Se recomienda una dosis única diaria.

- Dosis inicial: 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días.
- Dosis habitual: 25 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas.
- Dosis máxima: 50 mg que se administrará una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

Cardiopatía isquémica

- Dosis inicial: 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días.



Comisión Provincial de Medicamentos

- Dosis habitual: 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas.
- Dosis máxima: 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día). En pacientes de edad avanzada la dosis máxima es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática

- Dosis inicial: 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas.
- Dosis habitual: puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.
- Dosis máxima: peso < 85 kg = 25 mg dos veces al día; > 85 kg = 50 mg dos veces al día.

Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años.

INTERACCIONES

Fármaco	Severidad	Resumen
Amiodarona	Mayor	Hipotensión, bradicardia, paro cardíaco.
Diltiazem	Mayor	Aumento del riesgo de hipotensión, bradicardia, alteraciones en la conducción AV.
Epinefrina	Mayor	Hipertensión, bradicardia, resistencia a epinefrina en anafilaxia.
Verapamilo	Mayor	Hipotensión, bradicardia.
Aspirina	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Diclofenac	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Digoxina	Moderada	Aumento del riesgo de bradicardia y posible toxicidad digitalica.
Dipirona	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Dobutamina	Moderada	Disminución de la eficacia de dobutamina.
Ibuprofeno	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Indometacina	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Insulinas y análogos	Moderada	Hipoglucemia o hiperglucemia, disminución de los síntomas de hipoglucemia.
Ketorolac	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Metformina	Moderada	Hipoglucemia o hiperglucemia, disminución de los síntomas de hipoglucemia.
Naproxeno	Moderada	Diminución del efecto antihipertensivo.
Rifampin	Moderada	Disminución de respuesta terapéutica de carvedilol.
San Juan hierba	Moderada	Disminución de la efectividad de betabloqueantes.
Terazosin	Moderada	Respuesta hipotensiva exagerada a la primera dosis del alfa bloqueante.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de una sobredosis pueden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Además de los procedimientos generales, se impone la monitorización y corrección de los parámetros vitales, si fuera necesario en condiciones de cuidados intensivos. Puede recurrirse a las siguientes terapias de apoyo:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

- Atropina: 0,5-2,0 mg IV (en caso de una bradicardia excesiva).
- Glucagón: inicialmente de 1 a 10 mg IV, luego entre 2 y 5 mg/h en régimen de infusión prolongada (para proporcionar apoyo a la función cardiovascular).
- Simpaticomiméticos en función del peso corporal y del efecto deseado: dobutamina, isoprenalina, orciprenalina o adrenalina. Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, debería administrarse norfenefrina o noradrenalina, con una monitorización continua del estado circulatorio.

En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos. En caso de broncospasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol o, si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o aminofilina por vía intravenosa.

En presencia de convulsiones, se recomienda la inyección IV lenta de diazepam o clonazepam.

BIBLIOGRAFÍA

- Micromedex Index. Carvedilol. Consulta: 20/11/2015.
- Vademécum Nacional de Medicamentos. Consulta: 20/11/2015.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

NORMATIZACIÓN DEL USO DE CARVEDILOL

HIPERTENSIÓN ESENCIAL

Numerosos estudios han reportado que carvedilol 25-50 mg/día y atenolol 50-100 mg/día son igualmente efectivos en el descenso de la presión arterial y bien tolerados en pacientes con hipertensión arterial moderada. Ambas drogas efectivamente disminuyen la presión arterial por un período de 24 horas. Un estudio indica que carvedilol ha mejorado los efectos metabólicos y cardiovasculares cuando se compara con atenolol en pacientes diabéticos no insulino-dependientes con hipertensión arterial.

Ambas drogas reducen de manera similar tanto la presión sistólica como la diastólica, la masa ventricular izquierda y el colesterol total. Sin embargo, los niveles de glucosa (en ayunas), inulinemia, hemoglobina glicosilada y trigliceridemia disminuyen con la terapia con carvedilol y se incrementan con atenolol. Carvedilol además incrementa las HDL-colesterol y mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que atenolol tiene los efectos opuestos. Los autores concluyen que carvedilol ofrece en promedio mejores ventajas en pacientes con diabéticos no inusulino-dependientes.

Selección del tratamiento farmacológico

HTA sin comorbilidad

Como tratamiento de primera línea en HTA sin comorbilidad, se recomienda seleccionar un diurético tipo tiazida a dosis bajas o un calcioantagonista o un IECA; considerando el perfil de efectos adversos, los costos y las preferencias del paciente.

No se recomienda utilizar betabloqueantes ni alfabloqueantes como fármacos de primera línea.

Terapia combinada (evidencia de calidad moderada)

Cuando se requiere una asociación de antihipertensivos, para la mayor parte de los pacientes se recomienda la asociación de IECA (o ARA II) con diurético tipo tiazida o de IECA (o ARA II) con calcioantagonista.

En pacientes hipertensos de alto RCV, se sugiere utilizar la asociación de IECA y CA dihidropiridínico por delante de la asociación de IECA con diurético tiazídico.

El uso de alfabloqueantes en asociación debe reservarse para los casos en que han fracasado las demás combinaciones de fármacos.

Se recomienda no utilizar una terapia combinada de dos fármacos inhibidores del SRA (IECA, ARA II o aliskireno) en el tratamiento de la HTA.

No se deben asociar los betabloqueantes con verapamilo o diltiazem.

HTA en la diabetes

- Elección del tratamiento farmacológico en la diabetes sin nefropatía

Los IECA y los diuréticos tipo tiazida a dosis bajas son el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes diabéticos.

Los ARA II son el tratamiento alternativo en caso de intolerancia a los IECA, sobre todo debido a la tos.

Los calcioantagonistas son el tratamiento alternativo en monoterapia.



Comisión Provincial de Medicamentos

No se recomienda el uso de betabloqueantes, salvo que exista otra indicación firme para su uso (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca).

Cuando se requiera asociar dos fármacos se sugiere la asociación de IECA con calcioantagonista, por delante de la asociación de IECA con diurético tipo tiazida. Se recomienda no utilizar la asociación de IECA con ARA II. Se recomienda no añadir aliskireno a un IECA o ARA II.

- Elección del tratamiento farmacológico en la diabetes con nefropatía

Los IECA son el tratamiento de elección en pacientes con nefropatía diabética. Los ARA II son el tratamiento alternativo en caso de intolerancia, sobre todo debido a la tos.

Se recomienda no utilizar la asociación de IECA con ARA II.

TABLA: Dosis equivalentes entre los distintos betabloqueantes en algunas de las indicaciones más comunes en adultos

		Atenolol	Carvedilol	Propranolol
Hipertensión esencial	Dosis inicial	25-50 mg/día	12.5 mg/día	80 mg c/12 h
	Dosis habitual	100 mg/día	25 mg/día	160-320 mg/día
	Dosis máxima	100 mg/día	50 mg/día	640 mg/día
Angina de pecho	Dosis inicial	50 mg/día	12.5 mg c/12 h (2 días)	40 mg c/8-12 h
	Dosis habitual	50-100 mg/día	25 mg c/12 h	120-240 mg/día
	Dosis máxima	200 mg/día	50 mg c/12 h	480 mg/día
Insuficiencia cardiaca congestiva	Dosis inicial		3.125 c/12 h (2 semanas)	
	Dosis habitual		25 mg c/12 h	
	Dosis máxima		25 mg c/12 h (peso < 85 kg) 50 mg c/12 h (peso > 85 kg)	

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

No se ha demostrado diferencia significativa entre carvedilol y atenolol en la eficacia antianginosa, del IAM fatal y no fatal y la prevención de la fibrilación auricular.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA SINTOMÁTICA

Un meta análisis encontró una disminución significativa en la mortalidad por todas las causas en pacientes que recibieron carvedilol comparado con betabloqueantes B1-selectivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en 8 ensayos randomizados (n=4563) identificados en una revisión sistemática. Los estudios incluyen en el análisis la comparación de carvedilol con betabloqueantes B1-selectivos (por ejemplo atenolol, bisoprolol, metoprolol o nebivolol) en pacientes con insuficiencia cardíaca. Una disminución significativa se encontró en la mortalidad entre aquellos que recibieron carvedilol en comparación con betabloqueantes B1-selectivos (razón de riesgos, 0.85; 95% CI, 0.78 a



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

0.93; $p=0.0006$); correspondiendo al número necesario para tratar de 22 (95% CI, 14 a 52). No se encontró diferencia significativa entre los grupos (carvedilol versus betabloqueantes B1-selectivos) en la incidencia de reingresos por insuficiencia cardíaca (2 ensayos, $n=3099$).

Uso normatizado

- De los betabloqueantes incluidos en el Formulario Terapéutico Provincial, carvedilol es el betabloqueante de elección en la insuficiencia cardíaca.
- Se debe utilizar atenolol (droga incluida en el Formulario Terapéutico Provincial como droga de uso habitual) como antihipertensivo de primera elección: por estar disponible en toda la red de salud, por tener carvedilol similar eficacia y seguridad y por no haber ninguna ventaja demostrada para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

BIBLIOGRAFÍA

- Micromedex Index. Carvedilol. Consulta: 20/11/2015.
- Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, Svilaas A, Kristiansen IS, Thürmer H, Flottorp S. *Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis*. BMC Medicine 2012, 10:33. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7015-10-33.pdf>
- Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. *Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004136.pub3/pdf>
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. *Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease*. JAMA. 2012 Oct;308(13):1340-9. PubMed PMID: 23032550. eng. Disponible en: <file://192.168.1.98/c/documentos anteriores/CIM/HTA/joc120087 1340 1349.pdf>
- Centro Vasco de Información de Medicamentos. *Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial*. Información farmacoterapéutica de la comarca. Volumen 23, nº 5, 2015. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_vol_23_n05_Hipertension_arterial.pdf
- Comité de Farmacia. Hospital Protomédico Manuel Rodríguez, Santa Fe. Boletín número 7. 12 de octubre de 2010.
- Ruiz Ramírez JC, Ariza Copado MA, Aguilera Musso B. Unidad de Farmacia. Gerencia AP Murcia. *Equivalentes terapéuticos: su aplicación en atención primaria de la salud (primera parte)*. Boletín de información farmacoterapéutica. Vol. 2, Nº 1/2008. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/archivo.php?id=178736>



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

USO DE CARVEDILOL EN PEDIATRÍA

PRESENTACIÓN

Carvedilol 1 mg/ml susp. (magistral)

INSUFICIENCIA CARDÍACA

En lactantes y niños menores de 12 años

Dosis inicial: 0.05-0.1 mg/kg cada 12 h (dosis máxima inicial 3,125 mg cada 12 h). Si hay tolerancia, incrementar cada 1-2 semanas 0.1 mg/kg hasta un máximo de 0.5-0.8 mg/kg cada 12 h (máximo 25 mg cada 12 h).

Niños mayores de 12 años

Dosis inicial: 3.125 mg cada 12 h, monitorear síntomas cada 2 semanas. Incrementar dosis progresivamente hasta un máximo de 25 mg cada 12 h. Si el tratamiento se interrumpe más de 2 semanas, reiniciar a la dosis más baja (3.125 mg).

Uso Normatizado

En Argentina, la autoridad sanitaria no ha aprobado el uso de carvedilol en niños. Sin embargo, en caso de necesitar utilizarlo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños, **se debe realizar el consentimiento informado para la utilización de este medicamento en esta población.**

BIBLIOGRAFÍA

- Berman SG, Baselga P. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en pediatría: estado actual del uso de betabloqueantes. Servicio de Cardiología del Hospital del Niño Jesús, Tucumán. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/1/revista/03v32n4/actual/act02/berman.PDF>.
- Pediamecum. Carvedilol. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Carvedilol.pdf>
- Fernandez L. Insuficiencia cardíaca. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=80000111&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=51&ty=155&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=v3n2a111pdf001.pdf
- Galdeano Miranda JM, Romero Ibarra C, Artaza Barrios O. Insuficiencia cardíaca en pediatría. Plan de actuación en atención primaria. S. de Cardiología Pediátrica. H. de Cruces. Barakaldo. S. de Cardiología Pediátrica. H. Virgen del Camino. Pamplona. Servicio Cardiovascular. H. Luis Calvo Mackenna. Santiago de Chile. Disponible en: <http://www.telecardiologo.com/descargas/65241.pdf>