

Resúmenes Destacados

Efectos de la Amlodipina y el Valsartán sobre la Variabilidad de la Presión Arterial

Jichi Medical University, Tochigi, Japón. Pág. 6

Persistencia del Tratamiento Antihipertensivo con Atenolol y Betabloqueantes de Nueva Generación

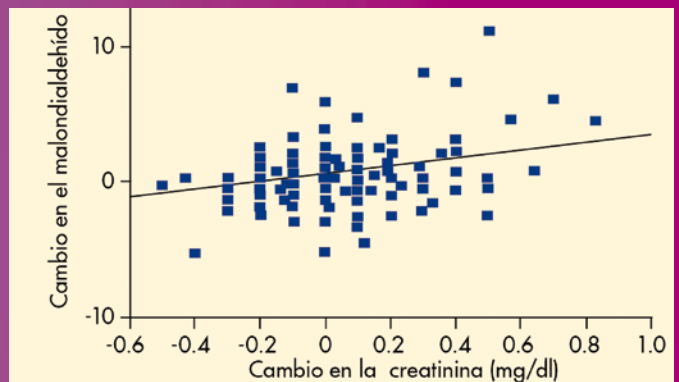
Hanyang University, Gyeonggi y otros centros participantes;
Corea del Sur. Pág. 10

Carvedilol y Atenolol en Pacientes con Angina de Pecho Estable

Gachon University, Incheon, Corea del Sur. Pág. 15

Resumen Especial

Nefropatía Inducida por Contraste: Protección Asociada con el Carvedilol y el Metoprolol



En los pacientes sometidos a angiografía coronaria con medio de contraste, el carvedilol evita el incremento del nivel de creatinina y cistatina C en pacientes tratados con metoprolol. Los beneficios asociados con el carvedilol parecen obedecer, en parte, a la disminución del estrés oxidativo.

Baskent University, Ankara, Turquía. Pág. 3

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Comparison of Carvedilol and Metoprolol for Preventing Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography

de
Yilmaz M, Aydinalp A, Müderrisoğlu H y colaboradores

integrantes de
Baskent University, Ankara, Turquía

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
Cardiorenal Medicine,
5(3):199-207, Jun 2015

Nefropatía Inducida por Contraste: Protección Asociada con el Carvedilol y el Metoprolol

En los pacientes sometidos a angiografía coronaria con medio de contraste, el carvedilol evita el incremento del nivel de creatinina y cistatina C en pacientes tratados con metoprolol. Los beneficios asociados con el carvedilol parecen obedecer, en parte, a la disminución del estrés oxidativo.

Introducción

La nefropatía asociada con la inyección de un medio de contraste o nefropatía por contraste (NC) obedece a la hipoxia de la médula renal; otros factores potencialmente responsables incluyen la obstrucción tubular por el medio de contraste y los cristales de oxalato o ácido úrico, además de la toxicidad tubular directa relacionada con la formación de radicales libres de oxígeno y la peroxidación de lípidos. Aunque se han utilizado diversos fármacos para evitar la NC, ninguno se asoció con beneficios sustanciales en la reducción de la morbimortalidad producida por esa nefropatía. Las medidas principales para evitar el trastorno incluyen la hidratación abundante en el contexto del procedimiento y la utilización de la menor dosis posible de agentes de contraste de baja osmolaridad.

El carvedilol es un betabloqueante no selectivo, de tercera generación, con acción bloqueante sobre los receptores beta y alfa adrenérgicos; también produce efectos vasodilatadores y antioxidantes.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia del carvedilol, respecto de la del metoprolol, que carece de efectos antioxidantes, en la prevención de la NC en pacientes sometidos a una angiografía coronaria.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes sometidos a una angiografía coronaria entre 2009 y 2010 en el *Baskent University Ankara Hospital*. Fueron excluidos los pacientes que tenían afecciones malignas, enfermedad hepática, infección activa y alergia a los medios de contraste; también, los que habían recibido vitaminas y otros antioxidantes en los siete días previos, los que requerían intervención coronaria percutánea inmediata y aquellos con inestabilidad hemodinámica.

Todos los enfermos recibían tratamiento con dosis estables de carvedilol o metoprolol, desde, al menos, un mes antes de la inclusión; las dosis de los fármacos no se modificaron durante la investigación.

La función renal se determinó con los niveles séricos de creatinina, cistatina C y malondialdehído (MD), antes y 48 horas después de la angiografía coronaria. El MD se utilizó como un marcador del estado oxidativo. El índice de filtrado glomerular se estimó con la fórmula de Cockcroft-Gault. La NC se definió en pacientes que presentaron un incremento de los niveles séricos de creatinina de por lo menos 25% o de 0.5 mg/dl a las 48 horas de la exposición al medio de contraste. En todos los casos, la angiografía se realizó con la inyección de iohexol, un agente no iónico de baja os-

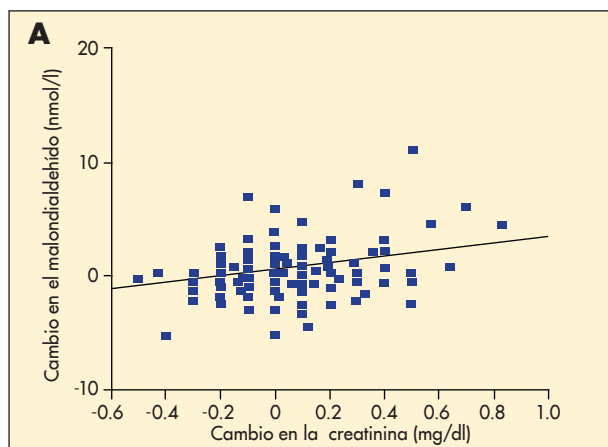


Figura 1. A: Correlaciones entre los cambios en la creatinina y el malondialdehído ($r = 0.156$; $p = 0.027$).

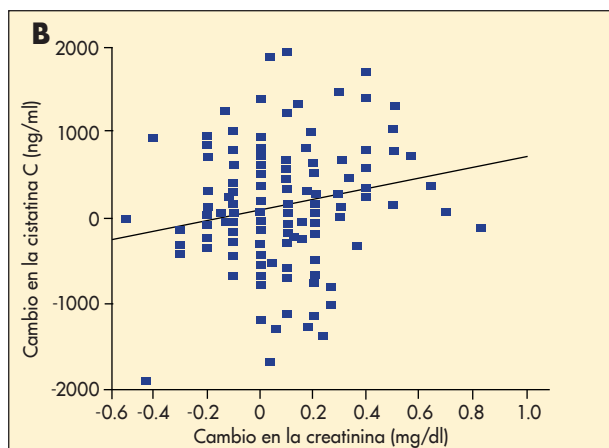


Figura 1. B: Correlaciones entre los cambios en la creatinina y la cistatina C ($r = 0.183$; $p = 0.009$).

molaridad. Desde 12 horas antes y durante 24 horas después de la exposición se infundió solución salina a razón de 1 ml/kg/hora.

La distribución normal de los datos se determinó con pruebas de Shapiro-Wilk; las variables categóricas se analizaron con pruebas de Fisher, en tanto que las variables continuas se compararon con pruebas de la t , de la U de Mann-Whitney y de Wilcoxon; los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos (Figura 1).

Resultados

Se evaluaron 100 pacientes que recibían metoprolol y otros 100 tratados con carvedilol; no se registraron diferencias clínicas basales importantes entre los dos grupos. La dosis promedio de metoprolol fue de 67.5 mg y la de carvedilol, de 25 mg.

Los niveles promedio de creatinina en el suero en toda la cohorte fueron de 0.87 mg/dl. En el grupo de metoprolol, la concentración de creatinina aumentó significativamente de 0.89 mg/dl antes del procedimiento a 0.96 mg/dl a las 48 horas de la exposición al medio de contraste ($p = 0.007$). En cambio, en los sujetos que recibían carvedilol, la concentración promedio de creatinina no se modificó de manera im-

portante (0.86 mg/dl en promedio, antes y después de la exposición; $p = 0.76$).

Entre los pacientes tratados con metoprolol, la mediana de los niveles de cistatina C aumentó de 978 ng/ml a 1086 ng/ml ($p = 0.001$), no así en el grupo de carvedilol (de 1143 ng/ml antes a 1068 ng/ml después de la administración del medio de contraste, $p = 0.94$).

En el grupo de metoprolol, los niveles séricos promedio de MD aumentaron significativamente de 7.09 nmol/l a 8.38 nmol/l ($p < 0.001$), en tanto que en los participantes tratados con carvedilol no se produjeron cambios importantes en la concentración de MD (de 7.44 nmol/l a 7.56 nmol/l; $p = 0.4$).

Se observaron correlaciones positivas entre los cambios en la concentración de creatinina y la modificación de los niveles de MD ($r = 0.156$; $p = 0.027$), y entre los cambios en los niveles de creatinina y cistatina C ($r = 0.183$; $p = 0.009$). El índice de filtrado glomerular no se modificó de manera importante en ninguno de los grupos.

Los índices de aparición de NC fueron de 7% en el grupo de carvedilol y de 22% en el grupo de metoprolol ($p = 0.003$). La mediana inicial de la concentración de creatinina no difirió entre los sujetos con NC y sin ella. En un análisis separado, en el cual la NC se definió exclusivamente sobre la base del incremento de la concentración de creatinina de por lo menos 0.5 mg/dl, nueve pacientes (todos tratados con metoprolol) presentaron NC. La dosis de ambos fármacos fue similar en los pacientes que presentaron NC y en los que no la tuvieron (Tabla 1).

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que el carvedilol reduce el riesgo de NC en los pacientes sometidos a angiografía coronaria. Los niveles de cistatina C (un marcador de la función renal) y de MD (un producto final de la oxidación) aumentaron en los pacientes tratados con metoprolol, pero no se modificaron en los que recibieron carvedilol.

La NC es la tercera causa más común de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria. Los niveles séricos de creatinina suelen utilizarse para evaluar la función renal; sin embargo, su concentración se modifica en función del sexo, la edad y la masa muscular. Por el contrario, la cistatina C es un inhibidor de las proteasas de cisteína, no glucosilada, de bajo peso molecular, que pertenece a la superfamilia de la cistatina. Su estructura no se modifica por la inflamación, la dieta, el sexo, la edad o la masa muscular. En un estudio, solo el incremento de los niveles de cistatina C luego de la exposición a medios de contraste se asoció con el puntaje de riesgo de Mehran para la predicción de la NC. En otro trabajo, los niveles basales de cistatina C predijeron significativamente el riesgo de NC en los pacientes con insuficiencia renal moderada. En un trabajo, el cociente entre la cistatina C y la creatinina

Tabla 1. Niveles séricos de creatinina, cistatina C y malondialdehído al inicio y 48 horas después de la exposición a medio de contraste y prevalencia de reducción aguda de la función renal en los grupos de carvedilol y metoprolol.

Variable	Grupo de carvedilol (n = 100)	Grupo de metoprolol (n = 100)	p
Creatinina basal, mg/dl	0.86 ± 0.23	0.89 ± 0.23	0.25
Creatinina luego de la exposición a medio de contraste, mg/dl	0.86 ± 0.25 ^a	0.96 ± 0.28 ^b	0.05
Cistatina C basal, ng/ml	1143 (240 - 3.011)	978 (145 - 4004)	0.1
Cistatina C luego de la exposición a medio de contraste, ng/ml	1068 (262 - 3.640) ^a	1086 (303 - 3840) ^b	0.26
Malondialdehído basal, nmol/l	7.44 ± 1.21	7.09 ± 1.48	0.07
Malondialdehído luego de la exposición a medio de contraste, nmol/l	7.56 ± 1.11 ^a	8.38 ± 2.6 ^b	0.001
Depuración basal de creatinina	98 ± 26	94 ± 27	0.29
Depuración de creatinina luego de la exposición a medio de contraste	98 ± 24 ^a	91 ± 31 ^a	0.32
Nefropatía inducida por medio de contraste, n	7	22	0.003

Los valores se expresan como medias ± desviación estándar o medianas con los rangos entre paréntesis.
^aEl valor de p no es significativo, en comparación con el basal.
^bEl valor de p es < 0.05, en comparación con el basal.

fue el factor que mejor predijo ese riesgo. El estrés oxidativo se asocia con la peroxidación de lípidos; el MD es un producto final de la peroxidación. Se observó que los niveles de MD aumentan en el plasma y en el tejido renal de los animales y los seres humanos con nefropatía diabética. El aumento de las sustancias oxidativas y la disminución de la vasodilatación parecen responsables del daño renal ocasionado por la inyección del medio de contraste. Los resultados del presente estudio sugirieron que los beneficios asociados con el carvedilol obedecerían, al menos en parte, a sus propiedades antioxidantes.

Los pacientes con enfermedad coronaria suelen ser tratados con antiisquémicos antes del cateterismo. Los betabloqueantes son los fármacos de primera línea en los sujetos con enfermedad coronaria estable, de modo que es importante conocer los efectos de los diferentes agentes de esta clase de fármacos. El metoprolol es uno de los más utilizados pero, a diferencia del carvedilol y el nebivolol, carece de efectos vasodilatadores. En un estudio previo, el nebivolol también redujo el riesgo de NC, en comparación con el metoprolol. En otra investigación anterior, el

tratamiento con carvedilol y nebivolol evitó la NC al reducir el estrés oxidativo. En un modelo experimental, el carvedilol ejerció efectos protectores contra el estrés oxidativo inducido por el cisplatino.

En conclusión, respecto del metoprolol, el carvedilol podría proteger contra la aparición de NC en los pacientes sometidos a angiografía coronaria; el beneficio parece obedecer a la reducción del estrés oxidativo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/153440

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Comparison of Valsartan and Amlodipine on Ambulatory Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients

de Eguchi K, Imaizumi Y, Kario K y colaboradores

integrantes de Jichi Medical University, Tochigi, Japón

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Clinical and Experimental Hypertension** 38(8):721-724, 2016

Efectos de la Amlodipina y el Valsartán sobre la Variabilidad de la Presión Arterial

En los pacientes hipertensos, la administración de una dosis matutina de amlodipina parece más eficaz que una dosis diaria de valsartán en términos del control de la variabilidad de la presión arterial ambulatoria y, especialmente, para la disminución de los niveles máximos de presión arterial.

Introducción

Diversos estudios revelaron que la variabilidad de la presión arterial (VPA) representa un marcador de riesgo de daño hipertensivo de órganos blanco y de eventos cardiovasculares. Además de la variabilidad diurna (*dipper* y *non-dipper*) y estacional de la presión arterial (PA), existen otros tres tipos de VPA: a corto plazo, diaria y entre las consultas. Estos tipos de VPA se correlacionan poco entre sí y cada uno se asocia con consecuencias pronósticas determinadas.

Numerosos estudios mostraron que la VPA durante el día y la noche se asocia con la evolución cardiovascular. Si bien la VPA no representa en sí misma un objetivo del tratamiento antihipertensivo, su aumento podría desencadenar eventos cardiovasculares fatales en los pacientes con riesgo cardiovascular alto. En este escenario, los fármacos que reducen la VPA excesiva asumirían un papel decisivo en términos clínicos.

Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) reducen la VPA; también se observó que la VPA en la monitorización de 24 horas y la variabilidad de la PA sistólica (PAS) ambulatoria en horas del día disminu-

yen en respuesta al tratamiento con amlodipina, pero no con valsartán. En una investigación, el tratamiento durante tres meses con amlodipina se asoció con la disminución significativa de la VPA ambulatoria durante las horas del día y de la noche, un efecto que no se observó con el candesartán. Sin embargo, como consecuencia de la particularidad de los aspectos metodológicos de los estudios, los hallazgos son difíciles de extrapolar al ámbito de la práctica diaria. Solo pocos trabajos evaluaron los efectos de diferentes drogas sobre la reducción de la VPA ambulatoria.

El objetivo del presente trabajo comparativo fue reevaluar la VPA ambulatoria en el contexto del tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) o BCC utilizados como monoterapia, en pacientes hipertensos no tratados de Japón. Los autores analizaron específicamente la hipótesis de que los BCC serían superiores a los BRA.

Pacientes y métodos

El presente estudio fue un análisis *post hoc* de un trabajo previo realizado por los autores. Se incluyeron

76 pacientes hipertensos, japoneses, de 40 años o más, y fueron excluidos aquellos con enfermedades clínicas graves, diabetes, insuficiencia renal, fibrilación auricular u otros trastornos cardiovasculares.

La investigación, realizada en múltiples centros, tuvo un diseño abierto y aleatorizado; el objetivo fue determinar los efectos de una dosis diaria de amlodipina o valsartán (administrados por la mañana) sobre la PA ambulatoria. Luego de un período de preinclusión de una a dos semanas, cada período de tratamiento se prolongó durante ocho a 16 semanas. Durante el período de preinclusión se interrumpieron todas las drogas antihipertensivas utilizadas con anterioridad. La dosis de los fármacos se ajustó de manera de lograr valores de PA < 140 mm Hg para la PAS y < 90 mm Hg para la PA diastólica (PAD) en los controles del consultorio, y en función de los efectos adversos. El tratamiento con valsartán se inició con dosis de 40 mg a 80 mg, con aumentos cada cuatro semanas, hasta llegar a la dosis máxima de 160 mg. Los pacientes asignados a amlodipina recibieron dosis iniciales de 2.5 mg a 5 mg por día, con incrementos de 2.5 mg hasta la dosis máxima de 10 mg.

La monitorización ambulatoria no invasiva de la PA (MAPA) se realizó al inicio y al final del período de ocho a 16 semanas de tratamiento, con dispositivos oscilométricos que registran la PA y la frecuencia cardíaca cada 30 minutos, durante 24 horas.

Se determinaron la VPA ambulatoria y la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante desviaciones estándares (DE), coeficientes de variación (CV), variabilidad real promedio (VRP) y raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas (RCMDS). La PA y la frecuencia cardíaca máximas, en horas del día y de la noche, se utilizaron como mediciones de la VPA. La PA más baja durante la noche se definió como el promedio de tres registros en el momento de los valores más bajos; ningún paciente presentó trastornos del sueño como consecuencia de la MAPA. Las comparaciones entre los valores promedio, antes y después de cada tratamiento, se realizaron con pruebas de la *t*. Mediante pruebas de *chi* al cuadrado se evaluaron las diferencias entre la prevalencia en ambos grupos; los datos se expresaron como media \pm DE o prevalencia. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Ambos fármacos se asociaron con la reducción significativa de la PAS y la PAD, registradas en el consultorio y en la MAPA de 24 horas ($p < 0.002$). Sin embargo, los efectos antihipertensivos de la amlodipina fueron superiores a los del valsartán, en la PAS valorada en el consultorio (-26 mm Hg, respecto de -13 mm Hg; $p = 0.001$) y la PAS de 24 horas (-14 mm Hg, en comparación con -7 mm Hg; $p = 0.008$). La amlodi-

pina redujo sustancialmente la PAS matutina. Ninguna droga modificó las DE en la PAS, pero el valsartán aumentó considerablemente las DE de la PAD en el estado de vigilia. Los CV de la PAS/PAD en el estado de vigilia y de 24 horas también aumentaron de manera significativa con el valsartán, pero no en respuesta al tratamiento con amlodipina.

Ninguno de los dos fármacos modificó la VRP o la RCMDS. En general, no se observaron asociaciones importantes entre los cambios en la VPA y las modificaciones en la PA.

Las DE y los CV para la frecuencia cardíaca de 24 horas aumentaron significativamente en los pacientes que recibieron amlodipina; igualmente, la RCMDS de la frecuencia cardíaca se incrementó sustancialmente en los pacientes tratados con amlodipina. La amlodipina tendió a aumentar la VRP de la frecuencia cardíaca; en cambio, la variabilidad de la frecuencia cardíaca no se modificó en los pacientes que recibieron valsartán.

El tratamiento con amlodipina se asoció con la reducción de los valores máximos de la PAS y la PAD en el estado de vigilia y durante el sueño, un efecto que no se observó con el valsartán. Ambos fármacos aumentaron significativamente la frecuencia cardíaca máxima en el estado de vigilia (Tabla 1 y Tabla 2).

Discusión

En el presente trabajo se comprobó que la amlodipina fue superior en eficacia al valsartán en términos de la reducción de la VPA ambulatoria. Además, la primera redujo sustancialmente la PA máxima durante las 24 horas. En el estudio se demostró, por primera vez, la eficacia de la monoterapia antihipertensiva sobre diversas mediciones de la VPA en sujetos hipertensos. El tratamiento con valsartán indujo aumentos significativos de los CV de la PAS/PAD de 24 horas y de los CV de la PAS/PAD en estado de vigilia, a pesar del descenso sustancial de los niveles de PA. En cambio, y aunque la disminución de la presión arterial fue más pronunciada en el contexto del tratamiento con amlodipina, los CV en la PA no se modificaron en ese grupo. Debido a que la reducción de la MAPA fue considerablemente más importante en el grupo de amlodipina, respecto del grupo de valsartán, la reducción sustancial de los CV podría reflejar un cambio real en la VPA, independiente de los niveles de PA. En diversos estudios, el tratamiento antihipertensivo basado en amlodipina fue eficaz para reducir la VPA, sobre todo en los sujetos de edad muy avanzada, como también para disminuir la VPA ambulatoria en los pacientes con diabetes. Sin embargo, a juzgar por los hallazgos de la presente investigación, los cambios asociados con la amlodipina y el valsartán en la VPA no parecen ser enteramente atribuibles a las modificaciones de la PA. Los mecanismos por los cuales el

Tabla 1. Cambios en los niveles de presión arterial sistólica y mediciones de variabilidad antes y después de la monoterapia.

	Amlodipina			Valsartán		
	Valores basales	Valores con el tratamiento	Valores de p	Valores basales	Valores con el tratamiento	Valores de p
PAS de 24 horas, mm Hg	147 ± 12	133 ± 10	< 0.001	148 ± 12	141 ± 14	0.001
DE en la PAS de 24 horas	20 ± 7	19 ± 6	0.24	21 ± 4	22 ± 6	0.21
CV en la PAS de 24 horas	14 ± 5	14 ± 4	0.31	14 ± 3	16 ± 4	0.02
PAS en estado de vigilia, mm Hg	154 ± 13	140 ± 11	< 0.001	155 ± 12	148 ± 15	0.001
DE en la PAS en estado de vigilia	20 ± 11	19 ± 8	0.75	19 ± 5	20 ± 5	0.12
CV en la PAS en estado de vigilia	13 ± 8	14 ± 6	0.67	12 ± 3	14 ± 3	0.018
PAS durante el sueño, en mm Hg	130 ± 7	118 ± 12	< 0.001	135 ± 19	128 ± 18	0.013
DE en la PAS durante el sueño	14 ± 7	13 ± 8	0.38	16 ± 5	17 ± 7	0.35
CV en la PAS durante el sueño	11 ± 8	11 ± 8	0.77	12 ± 4	13 ± 5	0.35
RCMDS en la PAS	186.6 ± 5.1	192.2 ± 6.8	0.496	21 ± 5.1	21.9 ± 5.1	0.393
VRP en la PAS	14.5 ± 3.4	14 ± 3.7	0.472	15.8 ± 3.5	16.8 ± 4	0.125

PAS, presión arterial sistólica; DE, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; VRP, variabilidad real promedio; RCMDS, raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas.

valsartán aumenta la VPA aún no se conocen, pero se sugirió que el efecto de este fármaco no depende del nivel basal de PA.

La amlodipina redujo la PA máxima, un efecto que no se observó en los pacientes que recibieron valsartán; cabe destacar que ningún estudio previo analizó los efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la PA máxima, a pesar de que este fenómeno es clíni-

camente muy importante, ya que la elevación de este parámetro puede ocasionar sobrecarga cardiovascular y eventos cardiovasculares en los pacientes con daño avanzado de órganos blanco. La PA máxima es un indicador de alteración de la función barorrefleja. Debido a que ninguno de los dos fármacos analizados en la presente ocasión afectó considerablemente la VRP o la RCMDS, los cambios

Tabla 2. Cambios en los niveles de presión arterial diastólica y mediciones de variabilidad antes y después de la monoterapia.

	Amlodipina			Valsartán		
	Valores basales	Valores con el tratamiento	Valores de p	Valores basales	Valores con el tratamiento	Valores de p
PAD de 24 horas, mm Hg	83 ± 8	78 ± 8	< 0.001	86 ± 8	83 ± 9	0.002
DE en la PAD de 24 horas	12 ± 3	12 ± 2	0.16	14 ± 3	15 ± 4	0.13
CV en la PAD de 24 horas	15 ± 4	15 ± 3	0.61	16 ± 4	18 ± 5	0.037
PAD en estado de vigilia, mm Hg	87 ± 10	82 ± 8	< 0.001	90 ± 8	87 ± 9	0.006
DE en la PAD en estado de vigilia	12 ± 5	11 ± 4	0.66	12 ± 4	14 ± 4	0.02
CV en la PAD en estado de vigilia	14 ± 7	14 ± 5	0.98	14 ± 5	16 ± 5	0.011
PAD durante el sueño, en mm Hg	74 ± 10	69 ± 9	< 0.001	76 ± 10	73 ± 10	0.016
DE en la PAD durante el sueño	10 ± 4	9 ± 4	0.35	10 ± 5	10 ± 4	0.74
CV en la PAD durante el sueño	14 ± 8	13 ± 8	0.72	14 ± 6	14 ± 5	0.83
RCMDS en la PAD	12.1 ± 1.9	11.9 ± 3.2	0.746	14.7 ± 5.1	16.0 ± 5.1	0.236
VRP en la PAD	9.5 ± 1.6	9 ± 1.7	0.142	10.9 ± 3.3	11.6 ± 3.3	0.337

PAD, presión arterial diastólica; DE, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; VRP, variabilidad real promedio; RCMDS, raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas.

mencionados en la VPA podrían ser secundarios a la disminución de la PA máxima. En este escenario, la PA máxima debe controlarse mediante el uso de BCC de acción prolongada, agentes que confieren protección contra los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. La amlodipina aumentó la frecuencia cardíaca de 24 horas y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en 24 horas, en tanto que el valsartán no indujo estos cambios; la diferencia parece obedecer a las modificaciones más pronunciadas de la frecuencia cardíaca en el estado de vigilia, en asociación con el uso de amlodipina. La dilatación forzada de las células de músculo liso puede desencadenar activación refleja del sistema nervioso simpático. Debe destacarse que las dos drogas aumentaron considerablemente la frecuencia cardíaca máxima en estado de vigilia. En un estudio en pacientes con diabetes, la mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el sueño fue un factor predictivo de eventos cardiovasculares; en otra investigación, la mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca registrada de manera ambulatoria se asoció con la mortalidad por causas cardiovasculares. La información en conjunto sugiere que cada agente antihipertensivo se asocia con limitaciones para evitar el aumento de la frecuencia cardíaca y pone aún más de manifiesto la importancia del uso combinado de clases distintas de drogas antihipertensivas con el objetivo de lograr los mejores resultados clínicos.

Conclusión

Los hallazgos del presente trabajo indicaron que la monoterapia con amlodipina es más eficaz que la monoterapia con valsartán en términos del control de la VPA ambulatoria. En especial, la amlodipina redujo considerablemente la PA máxima, un fenómeno que sugiere que esta droga podría ser eficaz para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares, como accidente cerebrovascular, edema agudo de pulmón o disección aórtica aguda, asociados con episodios bruscos de hipertensión arterial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155761

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Implication of Different Initial Beta Blockers on Treatment Persistence: Atenolol vs New-Generation Beta Blocker, a Population-Based Study

de Choi YJ, Ah YM, Lee JY y colaboradores

integrantes de Hanyang University, Gyeonggi y otros centros participantes; Corea del Sur

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Cardiovascular Therapeutics** 34(4):268-275, Ago 2016

Persistencia del Tratamiento Antihipertensivo con Atenolol y Betabloqueantes de Nueva Generación

Este estudio reveló mejoras en los índices de continuidad del tratamiento antihipertensivo en los pacientes tratados con betabloqueantes de nueva generación (carvedilol y nebivolol) respecto del uso de atenolol. La continuidad de la terapia es fundamental para evitar las complicaciones de la enfermedad.

Introducción

Tradicionalmente, la mayoría de las normativas para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) no complicada recomendaba la utilización inicial de betabloqueantes (betaB); sin embargo, los estudios más recientes revelaron una evolución subóptima en relación con el uso de atenolol.

Como consecuencia de los resultados de metanálisis recientes, que sugirieron que todos los betaB confieren protección inadecuada contra los eventos cardiovasculares en los pacientes con HTA, el octavo documento de consenso del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-8) eliminó el uso de betaB como fármacos de primera línea para el tratamiento de la HTA no complicada, tanto como monoterapia o en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos, a pesar de que estas drogas se asocian con descenso sustancial de la presión arterial. Incluso, así, en la práctica diaria, el uso de betaB es habitual en los pacientes con estas características. Cabe mencionar que gran parte de la información brindada se obtuvo

a partir de estudios que utilizaron betaB de primera generación (fundamentalmente, atenolol); en cambio, los betaB de nueva generación se asocian con mejores propiedades farmacológicas y, por lo tanto, parecen más adecuados para el tratamiento de la HTA. Los betaB difieren en términos de la selectividad por los receptores, la solubilidad en lípidos y agua, la actividad intrínseca simpaticomimética y las propiedades vasodilatadoras, factores que afectan la evolución clínica, el perfil de efectos metabólicos y la adhesión al tratamiento.

Se ha sugerido que el aumento del riesgo de la mortalidad y los eventos cardiovasculares obedece, en gran parte, a la falta de continuidad del tratamiento antihipertensivo; de hecho, se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes con HTA interrumpe el tratamiento en el transcurso de los dos primeros años como consecuencia de diferentes factores, como la intolerancia. La interrupción de la terapia se asocia con el aumento de las cifras de la presión arterial y mayor riesgo de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. En este contexto, los nuevos betaB vasodilatadores –carvedilol, nebivolol y biso-

prolol— merecen atención especial, en términos de la adhesión al tratamiento y el perfil de seguridad. Incluso para una misma clase de fármacos, la adhesión y el cumplimiento de la terapia varían considerablemente. El objetivo del presente trabajo fue comparar la persistencia y la adhesión al tratamiento al año en relación con el uso de betaB de nueva generación (otros betaB), en comparación con el atenolol, en pacientes con HTA no tratados previamente.

Pacientes y métodos

En el presente estudio de población, de diseño retrospectivo, se utilizó la información proporcionada por el *Health Insurance Review and Assessment Service*, un sistema de cobertura de salud de Corea del Sur, entre 2011 y 2013.

En 2012, se incluyeron pacientes de 18 años o más, con HTA de diagnóstico reciente, según la definición de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10). Los pacientes no habían tenido prescripciones de fármacos antihipertensivos en el transcurso del año previo a la primera indicación (fecha índice [FI]). Fueron excluidos los individuos con complicaciones asociadas con la HTA, como enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, trastornos cerebrovasculares u otras formas de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal. Solo se consideraron los sujetos con dos prescripciones, como mínimo, de agentes antihipertensivos, con prescripción para siete días o más de cobertura y con un período total de internación de siete días o menos, para estimar con precisión el cociente de posesión de medicación (MPR [*medication possession ratio*]). En los análisis solo se incluyeron los pacientes que iniciaron monoterapia con betaB. Mediante la aplicación de puntajes de propensión (PP), los pacientes que reunieron los criterios de selección se clasificaron posteriormente en dos grupos de tratamiento: atenolol y otros betaB; el atenolol se consideró el fármaco de referencia.

Se determinaron los índices de persistencia y adhesión al tratamiento y a los fármacos, al año de la FI. La adhesión al tratamiento se calculó mediante el MPR. Los valores de MPR < 0.4 indican adhesión baja, los valores ≥ 0.4 y < 0.8 señalan adhesión intermedia y los valores ≥ 0.8 sugieren adhesión elevada.

En los modelos estadísticos se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión, como la edad, el sexo y el índice de comorbilidades de Charlson en el momento de la inclusión. Los PP se calcularon con análisis de regresión logística múltiple. Las comparaciones se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t*. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron las asociaciones entre la edad, el sexo, el tipo de seguro médico, las comorbilidades basales, la presencia de demencia, depresión o dislipidemia, la droga índice y el riesgo de interrupción. En análisis

post hoc se comparó cada betaB por separado con el atenolol. Los resultados se expresaron como *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se identificaron 471 845 pacientes con HTA no complicada que iniciaron el tratamiento antihipertensivo en 2012. De manera secuencial se seleccionaron los pacientes con menos de siete días de internación ($n = 464\ 398$); los que tuvieron, al menos, dos prescripciones ($n = 397\ 426$) y los sujetos tratados con monoterapia ($n = 228\ 925$). Un total de 22 930 pacientes recibió betaB como tratamiento antihipertensivo inicial (aproximadamente, el 10% del total de los participantes). Fueron excluidos los pacientes tratados con propranolol y arotinolol, porque estos agentes se utilizan, también, para el tratamiento de otras enfermedades. Para los análisis finales se incluyeron los nuevos betaB con una prevalencia de uso > 0.5% del total de los fármacos de esta clase. Luego de aplicar PP, en términos de la edad, el sexo y las comorbilidades, se analizaron 9978 pacientes: 4989 sujetos tratados con atenolol y un igual número que recibió otros betaB.

El porcentaje de pacientes con demencia o depresión fue más bajo en el grupo de otros betaB, en comparación con el grupo de atenolol, mientras que la prevalencia de dislipidemia fue más alta entre el grupo de otros betaB, respecto del grupo de atenolol. Los pacientes tenían 53.49 años en promedio; el 58.3% de la cohorte era de sexo masculino. Más del 90% de los participantes tenía un seguro de salud, mientras que solo el 4.23% dependía de la atención pública. Las distribuciones según las comorbilidades fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

El índice de persistencia del tratamiento al año, para todos los betaB, en pacientes con HTA no complicada, fue del 55.37%; el porcentaje de continuidad fue significativamente más alto en el grupo de otros betaB, en comparación con el grupo de atenolol (57.35% y 53.4%, respectivamente; $p < 0.0001$). El intervalo hasta la interrupción del tratamiento fue más breve en el grupo de atenolol, en comparación con el grupo de otros betaB (243.2 días y 254 días, respectivamente; $p < 0.0001$) (Tabla 2).

El índice de persistencia del fármaco, al año, también fue más alto en el grupo de otros betaB (33.8% en comparación con 30.54% en el grupo de atenolol; $p = 0.0005$); la duración de terapia también fue más prolongada en el grupo de otros betaB (209.1 días respecto de 200.1 días en el grupo de atenolol; $p = 0.0003$).

La adhesión promedio al tratamiento, expresada como MPR, se estimó en 69.3, con diferencias importantes entre los grupos (67.96 en el grupo de atenolol y 70.63 en el grupo de otros betaB; $p < 0.0001$). El porcenta-

Tabla 1. Características de la cohorte con puntajes de propensión.

Característica	Atenolol (n = 4989)	Otros betabloqueantes (n = 4989)	Total (N = 9978)	Valor de p
Edad (media, DE)	53.56 (14.38)	53.42 (14.36)	2428 (24.31)	0.6239
18 ≤ años 65 (n,%)	3816 (76.59)	3830 (76.77)	7646 (76.63)	0.9064
65 ≤ años 80 (n,%)	1002 (20.08)	995 (19.94)	1997 (20.01)	
80 ≤ años (n,%)	171 (3.43)	164 (3.29)	335 (3.36)	
Sexo femenino (n, %)	2085 (41.79)	2068 (41.45)	4153 (41.62)	0.7299
Tipo de seguro (n, %)				
Seguro de salud	4765 (95.51)	4791 (96.03)	9556 (95.77)	0.1959
Asistencia médica	224 (4.49)	198 (3.97)	422 (4.23)	
Comorbilidades* (media, DE)	0.2728 (0.67)	0.2596 (0.63)	0.266 (0.65)	0.3124
0 (n,%)	4016 (80.50)	4030 (80.78)	8046 (80.64)	0.6600
1 (n, %)	707 (14.17)	713 (14.29)	1420 (14.23)	
≥ 2 (n, %)	266 (5.33)	246 (4.93)	512 (5.13)	
Factor de riesgo de enfermedad (n, %)				
Demencia (n, %)	62 (1.24)	45 (0.90)	107 (1.07)	< 0.0001
Depresión (n, %)	407 (8.16)	343 (6.88)	750 (7.51)	< 0.0001
Dislipidemia (n, %)	1041 (20.87)	1387 (27.80)	2428 (24.31)	< 0.0001

*Puntaje de comorbilidades de Charlson; DE, desviación estándar.

je de pacientes con MPR < 40% (baja adhesión) fue más alto en el grupo de atenolol (27.26% respecto de 24.73% en el grupo de otros betaB), en tanto que el MPR > 80% (adhesión alta) fue más elevado en el grupo de otros betaB (57.35% en comparación con 53.4% en el grupo de atenolol; p < 0.0001).

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con atenolol modificaron la terapia con mayor frecuencia, en comparación con aquellos que recibieron otros betaB (14.47% en el grupo de atenolol y 12.69% en el grupo de otros betaB; p = 0.0093). El porcentaje de pa-

cientes que cambió de la monoterapia con betaB al tratamiento antihipertensivo combinado fue más alto en el grupo de otros betaB (27.1% en comparación con 22.77% en el grupo de atenolol; p < 0.0001).

Con excepción del sexo femenino, que afectó positivamente la persistencia del tratamiento (HR: 0.93; IC 95%: 0.87 a 0.98), los factores predictivos de la interrupción de la terapia y de la medicación fueron idénticos. La edad de 65 a 80 años tuvo un efecto positivo sobre la continuidad del tratamiento (HR: 0.77; IC 95%: 0.72 a 0.83; p < 0.001) y la persistencia

Tabla 2. Mediciones de persistencia y adhesión en las cohortes establecidas con puntajes de propensión.

Característica	Atenolol (n = 4989)	Distinto del atenolol (n = 4989)	Total (n = 9978)	Valor de p
Persistencia del tratamiento				
Duración (días, promedio, DE)	243.2 (129.40)	254 (127.30)	248.6 (128.49)	< .0001
Índice de persistencia (n, %)	2664 (53.40)	2861 (57.35)	5525 (55.37)	< .0001
Persistencia farmacológica				
Duración (días, promedio, DE)	200.1 (125.10)	209.1 (125.80)	204.59 (125.51)	0.0003
Índice de persistencia (n, %)	1523 (30.54)	1685 (33.80)	3208 (32.17)	0.0005
Índice de cambio de fármacos (n, %)	722 (14.47)	633 (12.69)	1355 (13.58)	0.0093
Índice de combinación (n, %)	1136 (22.77)	1352 (27.10)	2488 (24.93)	< 0.0001
Adhesión a la terapia (MPR)				
Media (DE)	68.0 (34.26)	70.6 (33.15)	69.3 (33.73)	< 0.0001
MPR < 0.4 (n, %)	1360 (27.26)	1234 (24.73)	2594 (26.00)	< 0.0001
0.4 ≤ MPR < 0.8 (n, %)	965 (19.34)	965 (17.92)	1859 (18.63)	
0.8 ≤ MPR (n, %)	2664 (53.40)	2664 (57.35)	5525 (55.37)	

DE, desviación estándar; MPR, cociente de posesión de medicación.

Tabla 3. Modelos de Cox de variables múltiples para la probabilidad de interrupción del tratamiento antihipertensivo.

Característica	Falta de persistencia del tratamiento		Falta de persistencia de la medicación	
	Hazard ratio	IC 95%	Hazard ratio	IC 95%
Edad				
18 a < 65	1		1	
≥ 65 a < 80	0.77	0.72 - 0.83	0.84	0.79 - 0.89
≥ 80	0.89	0.75 - 1.05	0.99	0.86 - 1.14
Sexo				
Masculino	1		1	
Femenino	0.97	0.92 - 1.03	0.93	0.89 - 0.98
Tipo de seguro médico				
Seguro de salud	1		1	
Ayuda médica	0.97	0.84 - 1.12	1.03	0.91 - 1.16
Puntaje de comorbilidad				
0	1		1	
1	0.10	0.92 - 1.09	0.98	0.91 - 1.05
≥ 2	1.04	0.92 - 1.19	0.92	0.83 - 1.04
Droga índice				
Atenolol	1		1	
Distinta del atenolol	0.91	0.86 - 0.96	0.92	0.88 - 0.97
Enfermedad como factor de riesgo				
Demencia	1.26	0.96 - 1.65	1.24	0.99 - 1.57
Depresión	1.26	1.04 - 1.29	1.18	1.08 - 1.29
Dislipidemia	0.63	0.58 - 0.68	0.83	0.78 - 0.88

farmacológica (HR: 0.84; IC 95%: 0.79 a 0.89; $p < 0.001$), en comparación con el grupo de referencia, de 18 a < 65 años. El uso de otros betaB fue un factor predictivo para la continuidad del tratamiento (HR: 0.91; IC 95%: 0.86 a 0.96) y de la medicación (HR: 0.92; IC 95%: 0.88 a 0.97), en comparación con atenolol, el fármaco de referencia (Tabla 3).

La demencia no fue un factor predictivo de la continuidad del tratamiento o de la medicación, mientras que la depresión influyó sobre la persistencia de la terapia (HR: 1.12; IC 95%: 1.04 a 1.29) y de la droga (HR: 1.18; IC 95%: 1.08 a 1.29). La dislipidemia también influyó positivamente sobre la continuidad del tratamiento (HR: 0.63; IC 95%: 0.58 a 0.68) y de la medicación (HR: 0.83; IC 95%: 0.78 a 0.88). En el análisis *post hoc*, la probabilidad de interrupción del tratamiento, respecto del atenolol, fue similar para el S-atenolol (HR: 0.90; IC 95%: 0.66 a 1.21) y el bisoprolol (HR: 1.08; IC 95%: 1.0 a 1.17), más baja para el carvedilol (HR: 0.74; IC 95%: 0.69 a 0.80) y el nebivolol (HR: 0.79; IC 95%: 0.70 a 0.89) y más alta para el betaxolol (HR: 1.59; IC 95%: 1.4 a 1.8). Se observaron resultados similares para la persistencia de la droga (con HR para el S-atenolol, carvedilol, nebivolol y betaxolol de 0.94 [IC 95%: 0.73 a 1.21], 0.94

[IC 95%: 0.88 a 1.01], 0.89 [IC 95%: 0.81 a 0.98] y 1.22 [IC 95%: 1.08 a 1.37], respectivamente). El HR para el bisoprolol fue de 0.94 (IC 95%: 0.88 a 1.01).

Discusión

La continuidad del tratamiento antihipertensivo es fundamental para evitar la progresión de las complicaciones asociadas con la HTA y las internaciones atribuibles a episodios hipertensivos. La persistencia del tratamiento se relaciona fuertemente con el tipo de fármaco antihipertensivo que se indica al inicio, sobre todo en los pacientes que no han usado agentes para el control de la presión arterial. De hecho, se ha observado que el comienzo del tratamiento con fármacos asociados con índices altos de adhesión aumenta de manera considerable la probabilidad de continuidad de la terapia a largo plazo.

En Corea, el atenolol es el betaB de elección para el tratamiento de la HTA no complicada, de diagnóstico reciente; el carvedilol y el bisoprolol le siguen en frecuencia. A pesar de las modificaciones incluidas en las últimas normativas, destinadas a excluir el uso inicial de betaB, estos agentes todavía se utilizan con mucha frecuencia. En el presente estudio, la persistencia del tratamiento al año de la primera prescripción de betaB se estimó en 55.37%, similar a la referida en

trabajos anteriores. La adhesión al tratamiento, expresada como MPR, fue cercana al 69.3%, algo más baja respecto de la informada en otro trabajo, de 76%. El uso de otros betaB como terapia antihipertensiva inicial, la edad (≥ 65 a < 80 años) y la presencia de dislipidemia afectaron positivamente la continuidad del tratamiento y de la medicación, mientras que la depresión se asoció de manera negativa con la persistencia. En investigaciones previas se comprobaron riesgos más altos de interrupción del tratamiento en los hombres, en los sujetos de 65 a 80 años y en los pacientes con depresión, y riesgos más bajos en los participantes con dislipidemia. En el presente trabajo se utilizaron PP, con la finalidad de que los grupos fuesen similares en términos de edad, sexo e índice de comorbilidades.

En el análisis *post hoc*, el carvedilol y el nebivolol ejercieron efectos positivos sobre la continuidad del tratamiento y la medicación, mientras que el betaxolol se asoció con menor probabilidad de la continuidad del tratamiento y de la droga. El bisoprolol presentó una asociación negativa con la persistencia de la terapia. Cabe mencionar que la superioridad del carvedilol y el nebivolol, respecto del atenolol, fue referida con anterioridad. Los efectos adversos (el perfil de lípidos se ve más comprometido en los pacientes tratados con bisoprolol, en comparación con los sujetos que reciben atenolol) y los costos de los fármacos son otros factores que deben tenerse en cuenta

cuando se comparan los índices de persistencia y de interrupción del tratamiento antihipertensivo. El bisoprolol y el betaxolol son betaB de nueva generación, mucho más costosos que el atenolol.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio indicaron una mejoría significativa en la persistencia del tratamiento con los nuevos betaB, respecto del atenolol; la única excepción fue el betaxolol. Los resultados en términos de la asociación entre el uso de betaB de nueva generación y la persistencia del tratamiento tienen relevancia clínica significativa, en el momento de seleccionar el mejor betaB para cada paciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/155753

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Anti-Anginal and Metabolic Effects of Carvedilol and Atenolol in Patients with Stable Angina Pectoris: A Prospective, Randomized, Parallel, Open-Label Study

de
Oh PC, Kang WC, Shin EK y colaboradores

integrantes de
Gachon University, Incheon, Corea del Sur

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por
American Journal of Cardiovascular Drugs
16(3):221-228, Jun 2016

Carvedilol y Atenolol en Pacientes con Angina de Pecho Estable

En los pacientes con angina de pecho estable, el carvedilol y el atenolol se asocian con efectos antianginosos similares; sin embargo, en comparación con el atenolol, el carvedilol ejerce efectos metabólicos más favorables sobre el perfil de lípidos.

Introducción

Diversos estudios mostraron que, en los pacientes que tienen un infarto agudo de miocardio (IAM), los betabloqueantes (betaB) reducen la isquemia y la mortalidad por causas cardiovasculares. Asimismo, según las normativas recientes, los betaB son los agentes de primera línea para el tratamiento de la angina crónica estable. Sin embargo, esta clase farmacológica incluye agentes con distintos mecanismos de acción y efectos fisiológicos. La cardioselectividad, la actividad simpaticomimética intrínseca y el efecto vasodilatador, asociado con el bloqueo alfa adrenérgico, son propiedades farmacológicas distintivas que, sin duda, afectan la eficacia antianginosa de estos agentes. Los betaB tradicionales y, sobre todo, los fármacos no vasodilatadores, se asocian con efectos metabólicos negativos, entre ellos, hiperglucemia, resistencia a la insulina y dislipidemia.

El carvedilol es un betaB vasodilatador nuevo, que ejerce efectos diferentes a los de los fármacos tradicionales de su clase, en términos metabólicos, en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes. Hasta la fecha del presente trabajo solo pocos estudios com-

pararon los efectos antianginosos y metabólicos de los betaB con propiedades vasodilatadoras o sin ellas en pacientes con angina de pecho. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue comparar los efectos antianginosos y metabólicos del carvedilol y el atenolol en pacientes con angina de pecho estable.

Pacientes y métodos

La investigación tuvo un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos y se llevó a cabo en el *Gil Medical Center* de Corea entre 2011 y 2013. Se incluyeron pacientes de 20 a 80 años, con angina de pecho estable y resultados positivos en la ergometría, según las recomendaciones del *American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association*. Los resultados positivos en la ergometría establecieron en presencia de angina más elevación o depresión de 1 mm o más del segmento ST durante, al menos, 80 ms después del punto J, en 2 derivaciones continuas como mínimo, durante la prueba de esfuerzo. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria al tratamiento con carvedilol, en dosis de 12.5 mg dos veces por día, o atenolol en do-

sis de 25 mg dos veces por día, durante 25 semanas. Luego de la primera semana de terapia, la dosis de los betaB se duplicó y se mantuvo durante las 24 semanas restantes en los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) en reposo de más de 100 mm Hg y frecuencia cardíaca en reposo de más de 50 latidos por minuto. Durante la investigación no se permitió el uso de fármacos que afectan el metabolismo de los lípidos o de la glucosa, como los diuréticos tiazídicos y la trimetazidina. El uso de otros agentes antianginosos, como nitratos y bloqueantes de los canales de calcio, y de drogas hipolipemiantes quedó a criterio del profesional tratante.

Antes y después de las 25 semanas de tratamiento se realizaron controles de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y se tomaron muestras de sangre para la determinación de las variables metabólicas.

Los síntomas físicos se valoraron con la versión coreana del *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ), de 19 secciones en cinco dominios: limitación física, estabilidad de la angina de pecho, frecuencia de los episodios de angina de pecho, satisfacción con el tratamiento y calidad de vida; los puntajes posibles son de 0 a 100, y los valores más altos indican mejor estado de salud.

En las muestras de sangre se determinaron los niveles de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc), triglicéridos, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa e insulina. Se calculó el *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (QUICKI), como un indicador de la sensibilidad a la insulina.

En todos los pacientes también se realizó electrocardiograma de esfuerzo según el protocolo de Bruce, al inicio del estudio y después de 25 semanas de tratamiento. La ergometría se interrumpió cuando el paciente se sintió exhausto o en presencia de disminución ≥ 4 mm del segmento ST, angina de pecho grave, disnea grave o descenso de la PAS de > 20 mm Hg. Se registraron el tiempo total de ejercicio, el intervalo hasta la disminución de 1 mm del segmento ST, la depresión máxima del segmento ST y el tiempo hasta la aparición de angina durante la ergometría.

Las comparaciones entre los grupos y respecto de los valores basales se realizaron con pruebas de la *t*, de Mann-Whitney, de Wilcoxon, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La muestra inicial abarcó 99 sujetos. Seis pacientes asignados al tratamiento con carvedilol y cuatro del grupo de atenolol interrumpieron el protocolo de manera prematura. Ochenta y nueve pacientes completaron el estudio (43 y 46, en el mismo orden). Las características clínicas fueron similares en los participantes de ambos grupos; el índice de masa corporal

no se modificó en ningún paciente. Luego de la primera semana de terapia, la dosis inicial de carvedilol y atenolol se duplicó en el 72.1% y 63% de los sujetos, respectivamente. El uso de otros fármacos antianginosos fue similar en los dos grupos. Asimismo, un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos recibieron estatinas (62.8% en el grupo de carvedilol y 65.2% en el grupo de atenolol; $p = 0.812$).

Los valores basales de la PAS y la presión arterial diastólica (PAD) fueron similares en los pacientes de los dos grupos y no se modificaron al final del estudio. En cambio, la frecuencia cardíaca disminuyó de manera significativa en aproximadamente el 12% de ambos grupos. La PAS y la frecuencia cardíaca máximas durante la ergometría se redujeron considerablemente, en 13.3% y 15% en el grupo de carvedilol y en 10% y 14.3% en los pacientes asignados a atenolol, en ese orden.

El tiempo total de ejercicio hasta la aparición de síntomas aumentó significativamente después de las 25 semanas de terapia, en comparación con los valores basales (60 y 54 segundos en el grupo de carvedilol y atenolol, respectivamente). En la segunda ergometría se comprobó la disminución del segmento ST en aproximadamente el 35% de los pacientes de cada grupo; el 18.6% y 23.3% de los sujetos asignados a carvedilol y atenolol, respectivamente, presentaron síntomas de angina de pecho durante el ejercicio. En ambos grupos, el intervalo hasta la disminución del segmento ST, la magnitud de la depresión del ST y el tiempo hasta la aparición de angina de pecho mejoraron, y el cambio positivo de los parámetros ergométricos fue similar en ambos grupos (Figura 1).

Los puntajes del SAQ respecto de la estabilidad de la angina y la frecuencia de los episodios de angina mejoraron de manera similar en los pacientes de los dos grupos, luego de 25 semanas de tratamiento, sin diferencias entre las cohortes.

Los parámetros metabólicos basales fueron semejantes en los pacientes de los dos grupos; luego de 25 semanas de tratamiento, los niveles de colesterol total y LDLc disminuyeron sustancialmente en todos los participantes. Sin embargo, el porcentaje de cambio en la concentración de colesterol total y LDLc fue significativamente más elevado en el grupo de carvedilol, en comparación con el grupo asignado a atenolol (-23% frente a -10% y -38% frente a -24%, respectivamente; $p < 0.05$ en ambos casos). En cambio, luego de 25 semanas de tratamiento no se observaron cambios importantes en los niveles de HDLc y triglicéridos, respecto de los valores de inicio. Tampoco se detectaron modificaciones en la glucemia en ayunas, los niveles de insulina y HbA_{1c} y los valores del QUICKI en ningún grupo (Figura 2).

Discusión

En el presente estudio se compararon los efectos antianginosos y metabólicos del carvedilol y el atenolol en

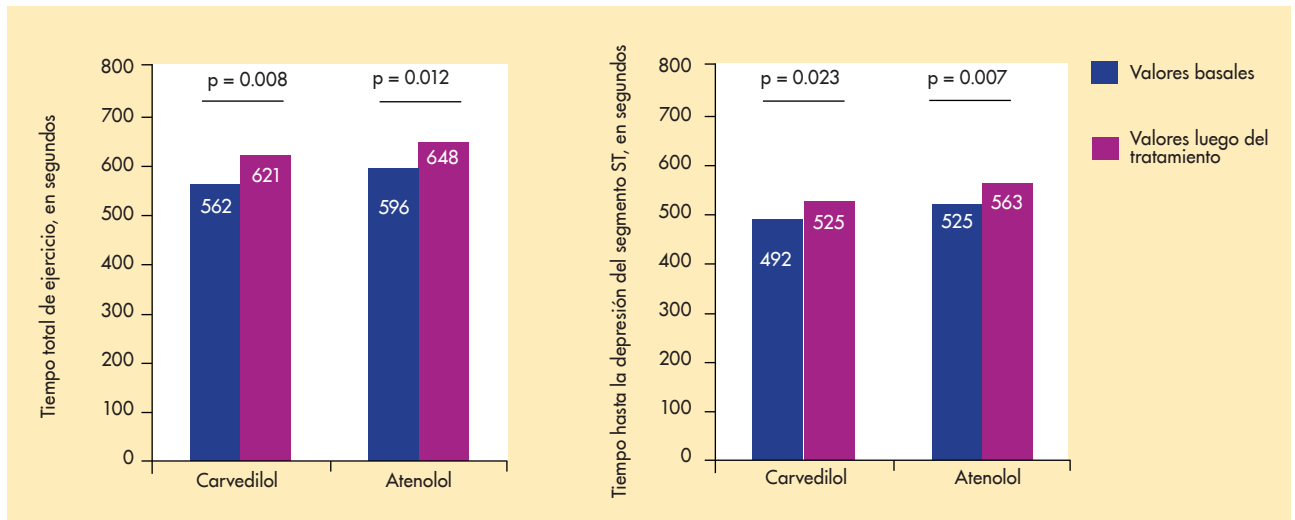


Figura 1. Efectos antianginosos del carvedilol y el atenolol durante la ergometría en pacientes con angina de pecho estable.

pacientes con angina de pecho estable. Se comprobó que ambos fármacos ejercen efectos antianginosos similares, a juzgar por los resultados de la ergometría y el SAQ. Ningún fármaco se asoció con efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa o la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en comparación

con el atenolol, el carvedilol ejerció efectos más beneficiosos sobre el perfil de lípidos.

Los betaB se utilizan en los pacientes con angina de pecho debido a que reducen la demanda de oxígeno del miocardio, al bloquear los receptores beta₁ adrenérgicos cardíacos. Sin embargo, los diferentes betaB

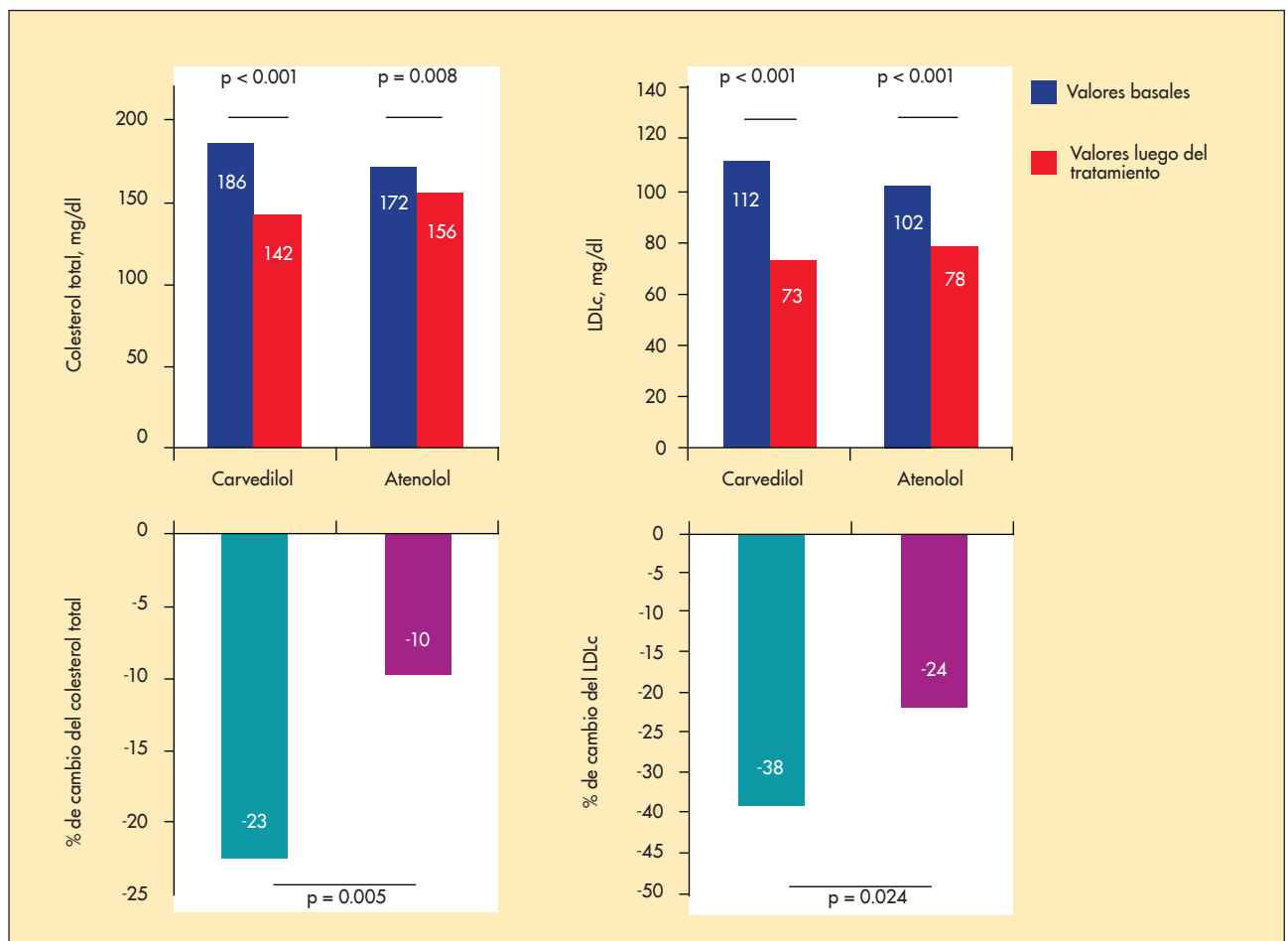


Figura 2. Efectos metabólicos del carvedilol y el atenolol sobre el colesterol total y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en pacientes con angina de pecho estable.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

tienen efectos distintivos, como consecuencia de sus acciones sobre los receptores beta₂ adrenérgicos en la vasculatura, la actividad simpaticomimética intrínseca y el bloqueo alfa adrenérgico. Se ha verificado que tanto los betaB cardioselectivos como los no cardioselectivos son igualmente eficaces en los pacientes con angina de pecho; asimismo, la eficacia del carvedilol, un agente vasodilatador nuevo, fue demostrada en trabajos anteriores.

En el presente estudio no se hallaron diferencias entre el carvedilol y el atenolol en las variables de la ergometría o los puntajes del SAQ, de modo que los efectos vasodilatadores del carvedilol no parecen ejercer una actividad antianginosa adicional, respecto de la que se logra con el atenolol. Sin embargo, los autores destacan que se requieren estudios a mayor escala para establecer conclusiones definitivas.

Los betaB tradicionales no vasodilatadores, como el propranolol, el atenolol y el metoprolol, se asocian con efectos metabólicos negativos. En un estudio, el tratamiento con atenolol durante 16 semanas aumentó la glucemia en pacientes con hipertensión arterial, mientras que, en otro trabajo, el metoprolol incrementó en un 5.4% los niveles de HbA_{1c}. Por su parte, en el *Atherosclerosis Risk in Communities*, el uso de betaB no vasodilatadores aumentó en un 28% el riesgo de aparición posterior de diabetes. En el presente estudio, el perfil de lípidos mejoró más en los pacientes tratados con carvedilol, respecto de los sujetos asignados a atenolol, a pesar de que el uso de estatinas fue similar en los dos grupos de terapia. No obstante, señalan los investigadores, se requieren estudios de mayor duración y con un número más importante

de pacientes para conocer con precisión los efectos de los betaB sobre los lípidos; en las investigaciones futuras, el uso de estatinas debe ser especialmente tenido en cuenta.

Conclusión

En los pacientes con angina de pecho estable, el carvedilol y el atenolol ejercen efectos antianginosos similares, a juzgar por los resultados en la ergometría y en el SAQ. Si bien ninguno de estos fármacos ejerció efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa o la sensibilidad a la insulina, el carvedilol se asoció con efectos más favorables, respecto del atenolol, sobre el metabolismo de los lípidos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155754



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó.

Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

"Bagó en Cardiología y Metabolismo" es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.