

Efecto del carvedilol sobre la variabilidad de la presión arterial

Effect of Carvedilol on Blood Pressure Variability

CLAUDIO BRAVO¹, RONALD E. PACHÓN²

La hipertensión arterial es en la actualidad una de las enfermedades crónicas más frecuentemente vistas en la práctica clínica, afectando a un creciente número de personas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de hipertensión en personas mayores de 25 años es de alrededor del 40%, con mil millones de pacientes considerados como hipertensos no controlados en 2008. La hipertensión arterial está asociada además con un aumento de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, falla renal crónica y finalmente la muerte.

En este momento existe un amplio armamento farmacológico para el manejo de la hipertensión arterial que incluye, entre otros agentes, betabloqueantes y diuréticos, además de inhibidores de los canales del calcio, de la enzima convertidora de la angiotensina y de los receptores de angiotensina. A pesar de que estos antihipertensivos reducen de un modo similar la presión arterial, los beneficios y el perfil de eventos adversos a largo plazo no son iguales. Como ejemplo de lo anterior, los betabloqueantes fueron considerados de primera línea para el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, en la última guía clínica JNC-8 publicada en los Estados Unidos, (1) como también en otras guías clínicas, por ejemplo la del Reino Unido, NICE, (2) esta familia de medicamentos fue eliminada como uno de los tratamientos iniciales para la hipertensión arterial. Esta decisión se basó en la mayor incidencia de eventos cardiovasculares tales como mortalidad cardíaca, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular asociado con el uso de betabloqueantes en comparación con otros antihipertensivos. Es importante señalar que estos cuestionamientos respecto de la seguridad de los betabloqueantes derivan principalmente de estudios realizados con atenolol (3) y metoprolol. (4) Desafortunadamente, no existe evidencia similar derivada de ensayos clínicos en betabloqueantes más recientes y con efecto vasodilatador más potente, como el carvedilol o el nebivolol, los que además tienen menos riesgo de desarrollo de diabetes comparados con los clásicos betabloqueantes.

El mecanismo a través del cual la hipertensión arterial daña los órganos blanco aún no está efectiva-

mente esclarecido. La hipótesis de la presión arterial media ha sido la más plausible; sin embargo, solo explica parcialmente la fisiopatología del daño de órgano blanco producto de la hipertensión arterial. Estudios posteriores han identificado a la variación de la presión arterial como un predictor independiente de accidente cerebrovascular y daño vascular en pacientes con hipertensión arterial, (5) lo que eventualmente podría explicar parte del daño producido por esta enfermedad, y lo más importante es que podría atenuarse con medicamentos.

Consecuente con la hipótesis de la presión arterial media, el tratamiento de la hipertensión arterial está enfocado mayormente en reducir la presión arterial, lo que ha demostrado que disminuye la incidencia de los eventos cardiovasculares adversos mencionados anteriormente. Sin embargo, parte del efecto protector que tiene el tratamiento con algunas familias de antihipertensivos pareciera que se debe a la reducción de la variabilidad de la presión arterial más que a la reducción de la presión arterial media. Por ejemplo, con una reducción similar de la presión arterial media utilizando amlodipina o diuréticos, la disminución de la variabilidad de la presión arterial y de eventos cerebrovasculares es más acentuada que con otras familias de antihipertensivos. (6)

Humanos u otros animales con hipertensión arterial desarrollan espontáneamente aumento de la variabilidad de la presión arterial. (7, 8) Si bien es cierto que la desnervación sinoaórtica en ratas puede inducir un aumento leve de la presión arterial, este modelo experimental permite estudiar principalmente la variabilidad de la presión arterial. (9) Interesantemente, estas ratas muestran daño de órgano blanco similar al que presentan humanos con hipertensión arterial; por ejemplo, hipertrofia aórtica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, daño renal y remodelación de vasos sanguíneos. (10, 11) Estos hallazgos, por un lado, confirman la importancia de la variabilidad de la presión arterial en la fisiopatología de la hipertensión arterial y, por otro, convierte a las ratas con desnervación sinoaórtica en un excelente modelo para estudiar la variabilidad de la presión arterial.

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:175-177. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.6390>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:181-186. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.5680>

Dirección para separatas: Claudio Bravo MD - 267 Grant St - Bridgeport, CT 06610 - USA - e-mail: claudiobravo26@gmail.com

¹ Internal Medicine Department. Bridgeport Hospital/Yale New Haven Health System. Bridgeport, Connecticut, USA

² Cell Biology & Molecular Medicine. New Jersey Medical School. Rutgers University, Newark, New Jersey, USA

En el artículo de Julieta del Mauro y colaboradores que se publica en este número de la *Revista* (12) se muestra en el modelo de rata con desnervación sinoaórtica que la administración crónica de carvedilol en dosis alta (30 mg/kg/día) reduce la variabilidad de la presión arterial intradía. Se demostró además disminución subjetiva de fibrosis intersticial y perivascular en el análisis histológico, como también menor expresión aórtica y ventricular del TGF- β , un reconocido estimulante de la fibrosis y la remodelación. A pesar de esta disminución significativa de la variabilidad de la presión arterial y de marcadores de remodelación ventricular y aórtica, las ratas tratadas con carvedilol no mostraron reducción de hipertrofia aórtica o ventricular en comparación con las tratadas con placebo. Hay dos aspectos importantes que discutir respecto de estos resultados. El primero es que aunque este grupo de investigadores ha sido capaz de reproducir este modelo experimental en un estudio previo, (13) desafortunadamente en este trabajo no presentan un grupo *sham*. La importancia de este grupo experimental es que, al servir como referencia de normalidad, permitiría por una parte asegurar la reproducción exitosa del modelo de desnervación sinoaórtica y, por otra, permitiría entender la magnitud de la reducción de la variabilidad de la presión arterial con el empleo de carvedilol. El segundo aspecto, que también podría esclarecerse con la presencia de un grupo *sham*, es que probablemente la ausencia de diferencia entre ratas tratadas con la droga y con placebo, más que la ausencia real de efecto de la droga esto podría representar la ausencia significativa de remodelación en este modelo a las 8 semanas de seguimiento, puesto que estos cambios macroscópicos suelen ocurrir en etapas más tardías. En efecto, estudios previos publicados por otros grupos generalmente realizan este tipo de mediciones morfométricas alrededor de las 16 semanas después de la desnervación quirúrgica. (10, 14)

Si bien es cierto que este estudio tiene algunas debilidades, se debe destacar que en general es novedoso y relevante desde el punto de vista científico y también clínico. En esta investigación se muestra preliminarmente en un modelo experimental en ratas que el carvedilol es capaz de atenuar la magnitud de la variabilidad de la presión arterial y de reducir el daño de órgano blanco. Estos hallazgos se podrían corroborar fácilmente en ensayos clínicos y posteriormente ser trasladados a la práctica clínica diaria.

Este artículo deja abiertos nuevos interrogantes, como, por ejemplo, cuál es el efecto de este tratamiento sobre la variabilidad de la presión arterial y el daño de órgano blanco con dosis bajas *versus* dosis altas y con un seguimiento más prolongado, por ejemplo 20 semanas, en comparación con placebo y también con otros betabloqueantes como el nebivolol o incluso los clásicos betabloqueantes metoprolol o atenolol; y asimismo, en comparación con otros antihipertensivos que han demostrado mayor capacidad para reducir la variabilidad de la presión arterial, como los inhibidores de los canales del calcio. Además, sería interesante ver cuál es

el efecto que tiene el carvedilol en un modelo de hipertensión y variabilidad de la presión arterial utilizando ratas con desnervación sinoaórtica y con hipertensión arterial espontánea y también cuál es su relación con otros tipos de daño de órgano blanco, como es el caso del desarrollo de rigidez arterial, otro factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares. (15, 16) Por otra parte, otro aspecto que queda como interrogante es cuál es el mecanismo molecular que lleva al aumento de fibrosis de estos órganos, puesto que el entendimiento de este mecanismo también podría dar paso a nuevas líneas terapéuticas para prevenir las complicaciones producto de la hipertensión arterial y de la variabilidad de la presión arterial.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20. <http://doi.org/3pp>
2. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. (Internet) London 2011.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003. <http://doi.org/djhmzx>
4. Wilhelmsson L, Berglund G, Elmfeldt D, Fittsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72. <http://doi.org/djtxzr>
5. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905. <http://doi.org/dj64zp>
6. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15. <http://doi.org/b6nrwg>
7. Van den Buuse M. Circadian rhythms of blood pressure, heart rate, and locomotor activity in spontaneously hypertensive rats as measured with radio-telemetry. *Physiol Behav* 1994;55:783-7. <http://doi.org/d258jp>
8. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104. <http://doi.org/3pq>
9. Norman RA, Jr, Coleman TG, Dent AC. Continuous monitoring of arterial pressure indicates sinoaortic denervated rats are not hypertensive. *Hypertension* 1981;3:119-25. <http://doi.org/3pr>
10. Miao CY, Su DF. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. *J Hypertens* 2002;20:1865-72. <http://doi.org/dn4w52>
11. Su DF, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:709-15. <http://doi.org/ckgtxc>
12. Del Mauro JS, Santander Y, Bertera FM, Carranza A, Donato M, Gorzalczany S y cols. Efectos de la administración crónica de carvedilol sobre la variabilidad de la presión arterial y el daño de órgano blanco en ratas con desnervación sinoaórtica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:181-186.

- 13.** Bertera FM, Del Mauro JS, Lovera V, Chiappetta D, Polizio AH, Taira CA, et al. Acute effects of third generation beta-blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Hypertens Res* 2013;36:349-55. <http://doi.org/2rc>
- 14.** Miao CY, Tao X, Gong K, Zhang SH, Chu ZX, Su DF. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:6-15. <http://doi.org/df5rpv>
- 15.** Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001;19:381-7. <http://doi.org/c9psb9>
- 16.** Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63. <http://doi.org/dr4fsd>