

Valoración de la efectividad de un bloqueante beta-adrenérgico en pacientes hipertensos bajo condiciones de esfuerzo

ROBERTO C. ESPER*, HUGO P. BAGLIVO, JOSE L. CACHARRON, GUILLERMO FABREGUES, JOSE MENNA, RICARDO J. ESPER

División Cardiología, Policlínica Bancaria, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/86. Aceptado: 10/86

Dirección para separatas: Dr. Roberto J. Esper, División Cardiología, Policlínica Bancaria, Avda. Gaona 2100, (1416) Buenos Aires

Con el objeto de evaluar si los efectos hipotensores de dosis orales únicas de 10, 20 y 40 mg de un bloqueante adrenérgico β_1 selectivo —Bisoprolol— se mantienen bajo condiciones de esfuerzo sin disminuir la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo (VI), fueron estudiados 10 hipertensos leves y moderados en reposo y con prueba ergométrica máxima. A las 2, 10 y 24 horas se evaluó la contractilidad considerando los tiempos sistólicos y las dimensiones ecocardiográficas del VI. El betabloqueante redujo la frecuencia cardíaca y la presión arterial significativamente, en forma dosis-dependiente, en reposo y durante la ergometría, y su efectividad se mantuvo por 24 horas. Los tiempos sistólicos del VI se prolongaron significativamente con 20 y 40 mg, pero el cociente pre-eyectivo y eyectivo, indicador de la performance del VI, no se modificó. Los diámetros del VI aumentaron significativamente, pero la fracción de acortamiento no varió. Se concluye que estas dosis únicas de Bisoprolol redujeron la presión arterial por 24 horas, mantuvieron su efectividad durante el ejercicio máximo, y no produjeron efectos inotrópicos negativos detectables por estas técnicas incruentas de evaluación.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos son considerados universalmente como una de las drogas de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial y existe consenso en que no provocan insuficiencia cardíaca a menos que coexista un severo daño miocárdico previo.¹⁻⁴ Sin embargo, persiste la incógnita de si mantienen su eficacia para el control de la presión arterial bajo condiciones de esfuerzo sin reducir la eficiencia miocárdica

cuando se lo utiliza en dosis terapéuticas habituales.^{5, 6}

El objetivo del presente estudio fue considerar la eficacia de la terapéutica betabloqueante bajo condiciones de esfuerzo en pacientes con hipertensión arterial esencial utilizando dosis crecientes. En segundo lugar, evaluar la función ventricular izquierda por medio de la medición de los tiempos sistólicos y los índices ecocardiográficos, con la finalidad de determinar la posibilidad de efectos inotrópicos negativos con las dosis altas necesarias para regular los valores tensionales bajo esfuerzo.

MATERIAL Y METODO

Diez varones, con edad promedio $47,8 \pm 9,7$ años (límites 28-62), con hipertensión arterial esencial grados I-II de la Organización Mundial de la Salud, fueron incluidos en este estudio. Ninguno padecía de valvulopatías, arritmias, coronariopatías, cardiopatías congénitas u otra enfermedad cardiovascular comprobable por el examen clínico, radiológico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y ergométrico. No eran obesos y el consumo de tabaco y alcohol era ocasional.

A todos les fueron administradas dosis orales únicas y progresivas, con intervalos de una semana, de 10, 20 y 40 mg de Bisoprolol, un bloqueante β_1 selectivo sin acción simpaticomimética intrínseca, con efectividad por más de 24 horas,^{7, 8} en un estudio abierto simple.

Luego de un período de lavado, cuya duración dependió de las drogas que recibían previamente los pacientes, se realizó una prueba ergométrica. Dos a tres días después, para evitar posibles variaciones producidas por el esfuerzo físico, a primera hora de la mañana se midió la presión arterial y se efectuaron registros fonomecanocardiográfico y

ecocardiográfico. Todos estos valores fueron considerados controles. Inmediatamente después se administraron 10 mg de Bisoprolol por vía oral y, dos horas después, se realizaron los mismos estudios más una prueba ergométrica. A las 10 y 24 horas se repitieron todos los estudios, a excepción de la prueba ergométrica. Posteriormente, con una semana de intervalo, se repitieron los mismos procedimientos con 20 y 40 mg de droga. De esta manera, cada paciente tuvo valores basales y a las 2, 10 y 24 horas después de haber recibido 10, 20 y 40 mg del betabloqueante Bisoprolol, excepto para el estudio ergométrico, que se realizó en condiciones basales y solamente luego de las dos horas de administración de la droga.

La presión arterial fue medida con esfigmomanómetro con técnicas convencionales de acuerdo a las normas recomendadas por el Consejo Argentino de Hipertensión Arterial.⁹ La frecuencia cardíaca y los tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo fueron obtenidos del fonomecanocardiograma realizado según normas del Consejo de Fonomecanocardiografía y Ecocardiografía de la Sociedad Argentina de Cardiología¹⁰ y de acuerdo a técnicas previamente publicadas, con una velocidad de papel de 100 mm/seg.^{11, 12} Los registros ecocardiográficos en modo M fueron obtenidos bajo el control de la imagen bidimensional del eje mayor desde el área paraesternal, según normas del Consejo de Fonomecanocardiografía y Ecocardiografía de la Sociedad Argentina de Cardiología, a una velocidad de papel de 50 mm/seg.^{13, 14} El test ergométrico se realizó en cicloergómetro con protocolo escaleriforme con incremento de cargas de 25 watts cada 3 minutos hasta agotamiento muscular o síntomas o signos limitantes, según criterios del Consejo Argentino de Ergometría y Rehabilitación de la Sociedad Argentina de Cardiología.¹⁵ Fueron evaluadas las siguientes variables:

1. Frecuencia cardíaca, en latidos/min.
2. Presión arterial sistólica y diastólica, en mmHg.
3. Sístoles electromecánica (Q-A₂) en mseg.¹¹
4. Período eyectivo del ventrículo izquierdo, en mseg.¹¹
5. Período preeyectivo; en mseg.¹¹
6. Cociente preeyectivo/eyectivo.¹¹
7. Diámetros ecocardiográficos diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, en mseg.¹¹
8. Fracción de acortamiento ecocardiográfico, en porcentaje.¹⁴
9. Frecuencia cardíaca máxima bajo esfuerzo, en latidos/min.
10. Presión arterial máxima bajo esfuerzo, en mmHg.

11. Carga máxima alcanzada con el esfuerzo, en kg/min.
12. Tiempo de recuperación de la frecuencia cardíaca, en minutos.
13. ITT máximo (frecuencia cardíaca x tensión arterial sistólica).
14. ITT comparado (Δ ITT).

Metodología estadística

Fue utilizado el análisis de varianza para evaluar las diferencias entre los valores basales y a las 2, 10 y 24 horas después de la administración de la droga. Para la comparación entre pares se empleó el test de Newman & Keuls, una modificación del test "t" de Student, considerándose significativa toda $p \geq 0,05$.¹⁶

RESULTADOS

Frecuencia cardíaca: Disminuyó en forma significativa con todas las dosis del betabloqueante. Además hubo diferencias significativas entre 10 y 20 mg de droga y entre 10 y 40 mg (Fig. 1).

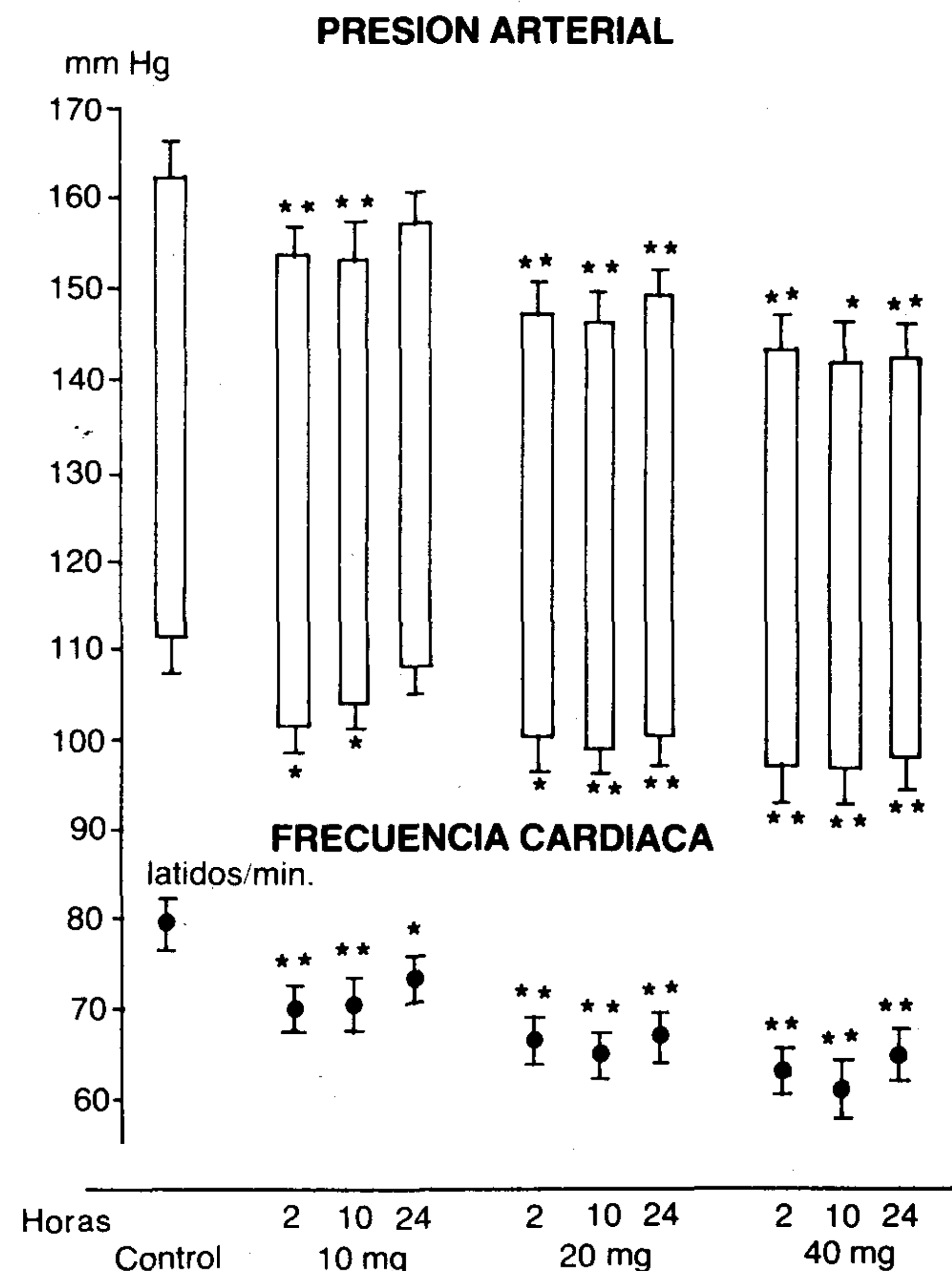


Fig. 1. Presión arterial en mmHg y frecuencia cardíaca en latidos por minuto con las diferentes dosis del betabloqueante a las 2, 10 y 24 horas. * $p < 0,05$, y ** $p < 0,01$ respecto de los valores control.

Presión arterial: Se observó una caída dosis-dependiente de la presión arterial sistólica y diastólica después de la administración del betabloqueante, excepto a las 24 horas con 10 mg del mismo (Fig. 1).

Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo: La sístole electromecánica, el período eyectivo del ventrículo izquierdo y el período preeyectivo, se prolongaron en forma dosis-dependiente bajo los efectos de la droga, alcanzando en algunos casos diferencias significativas. Sin embargo, estos cambios pudieron ser debidos exclusivamente a la reducción de la frecuencia cardíaca, ya que el cociente preeyectivo se mantuvo invariable en todos los casos (Tabla 1).

Mediciones ecocardiográficas: El diámetro diastólico y, en menor grado, el sistólico, aumentaron con el betabloqueante y en algunos casos alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Pero nuevamente, como en el caso de los tiempos sistólicos, estas diferencias pudieron ser debidas a

la bradicardia provocada por la droga. La fracción de acortamiento no se modificó en forma significativa con el betabloqueante en ninguno de los casos (Tabla 2).

Prueba de esfuerzo: Todos los pacientes finalizaron sus estudios por agotamiento muscular y no mostraron cambios patológicos del segmento ST y/o síntomas clínicos limitantes. Todas las determinaciones de la presión arterial mejoraron durante el esfuerzo y en relación a la dosis administrada, con valores estadísticamente significativos, con excepción de la frecuencia cardíaca máxima, y la presión arterial máxima, bajo los efectos de 10 mg de droga (Figs. 2 y 3). Las presiones al final del período de recuperación fueron más bajas que los valores basales (Tabla 3).

DISCUSION

Todos los pacientes estudiados eran hipertensos conocidos de larga data; luego, se pudo descartar

Tabla 1
Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo obtenidos del fonomecanocardiograma. Valores promedio \pm desvío standard

	Control	10 mg			20 mg			40 mg		
		2 horas	10 horas	24 horas	2 horas	10 horas	24 horas	2 horas	10 horas	24 horas
Q-A ₂	376,0 22,3	387,4** 24,0	385,5** 21,1	378,1 20,2	391,8** 23,9	393,8** 23,5	388,9** 21,9	398,4* 25,4	398,3** 23,0	395,3** 22,4
Período eyectivo	282,8 24,1	292,1** 25,6	290,4** 23,9	285,5 22,8	295,1** 23,9	296,3** 24,2	292,9** 23,2	299,8** 24,3	298,1** 24,6	297,1** 23,6
Período preeyectivo	93,2 8,2	95,3 9,2	95,1 9,7	93,6 8,4	96,7** 8,7	97,5** 8,6	96,0** 8,0	100,7** 7,7	100,2** 8,0	98,6** 8,2
Preeyectivo	0,332	0,329	0,330	0,327	0,330	0,331	0,330	0,338	0,339	0,334
Eyectivo	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05

Q-A₂: Sístole electromecánica. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ en relación a los valores control.

Tabla 2
Mediciones ecocardiográficas. Valores promedio \pm desvío standard

	Control	10 mg			20 mg			40 mg		
		2 horas	10 horas	24 horas	2 horas	10 horas	24 horas	2 horas	10 horas	24 horas
DDVI (mm)	45,0 2,3	46,3** 2,3	46,0 1,7	45,5 2,3	46,6** 2,2	47,1** 2,1	46,6** 1,9	46,4** 2,4	46,8** 2,1	46,3** 1,8
DSVI (mm)	29,0 1,5	29,5 1,7	29,9 1,5	29,1 1,6	31,0 2,4	31,0* 2,0	30,2 1,9	30,9* 2,8	31,1** 3,0	30,9** 2,3
FAVI	35,0 1,8	35,9 2,0	34,3 1,6	35,3 1,9	33,9 3,3	34,2 3,2	34,8 3,2	33,0 4,0	33,3 4,0	32,8 3,5

VI: Ventrículo izquierdo. DD: Diámetro diastólico. DS: Diámetro sistólico. FA: Fracción de acortamiento. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ en relación a los valores control.

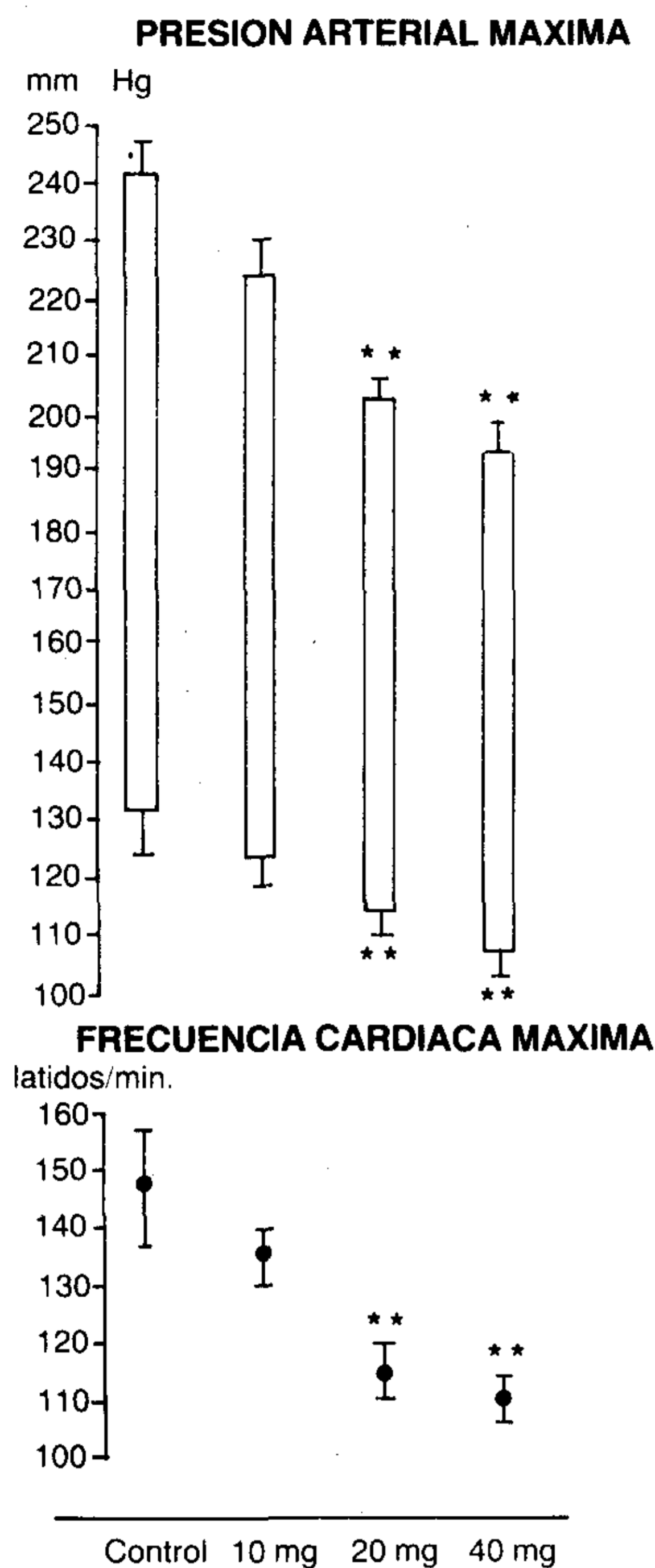


Fig. 2. Presión arterial máxima y frecuencia cardíaca máxima alcanzadas durante la prueba ergométrica. ** $p < 0,01$ respecto de los valores control.

la posibilidad de hipertensiones lábiles u ocasionales. Además, no eran obesos ni consumidores de alcohol o tabaco, factores todos que contribuyeron a lograr una población más homogénea y con respuesta a la terapéutica más confiable. Otro hecho a destacar es que todos pudieron realizar pruebas ergométricas máximas sin cambios electrocardiográficos patológicos, sintomatología clínica o signos de falla de bomba limitantes, finalizando el estudio por agotamiento físico en todos los casos, lo que permite asumir que no padecían de coronariopatía significativa.

Los resultados demostraron que dosis únicas de 10, 20 y 40 mg de Bisoprolol, un bloqueante adrenérgico β_1 selectivo sin acción simpaticomimética intrínseca, fueron efectivas sobre el aparato cardiovascular reduciendo la frecuencia cardíaca y la tensión arterial por 24 horas. Sin embargo, la dosis de 10 mg no demostró efectividad a las 24 horas para mantener los valores con niveles de significación estadística (Fig. 1).

Tabla 3
Prueba ergométrica. Valores promedio \pm desvío standard

	Control	10 mg	20 mg	40 mg
F. cardíaca máxima (latidos/min)	147,9 29,0	135,4 11,7	115,0** 10,7	111,5** 8,8
P. sistólica máxima (mmHg)	241,5 24,7	224,0 20,3	202,5** 11,4	193,9** 14,5
P. diastólica máxima (mmHg)	131,5 23,8	133,5 27,5	114,0** 12,4	107,8** 11,5
Carga máxima (kgm/min)	645,0 308,6	870,0 232,4	885,0 217,3	950,0 183,7
P. sistólica final (mmHg)	154,0 29,1	137,0 23,6	130,0** 19,1	120,0** 16,6
P. diastólica final (mmHg)	111,5 19,0	98,9** 14,3	93,5** 13,6	88,9** 14,5
ITT máximo (FC x PAS)	34.501 7.806	30.338 3.838	23.482** 2.899	21.508** 2.275
Δ ITT máximo	34.501 7.806	23.584** 5.907	19.834** 4.206	17.679** 3.332

F: Frecuencia. P: Presión. ITT: Índice tensión/tiempo. P. sistólica y diastólica final: Presiones al final del período de recuperación. ** $p < 0,01$ en relación a los valores control.

Considerando las pruebas ergométricas, se observó que la droga mantuvo su efectividad bajo el esfuerzo, permitiendo tolerar mayores cargas de trabajo con un valor de frecuencia cardíaca y presión sistólica máximos menores que en los controles, con lo cual se logró una marcada reducción del índice tensión tiempo (presión arterial sistólica x frecuencia cardíaca) (Figs. 2 y 3). Dicho índice expresa en forma indirecta el consumo de O_2 del miocardio,¹⁷ lo que permite suponer que bajo efectos de la droga se alcanzaron iguales cargas con menor consumo de O_2 , lográndose un mejor rendimiento cardíaco. Luego, uno de los objetivos del presente estudio —comprobar si el betabloqueante mantenía su efectividad bajo condiciones de esfuerzo— fue establecido, observándose que el Bisoprolol mantuvo descendidos los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica pero en forma significativa sólo con dosis de 20 y 40 mg. Resta ahora conocer si, con esas dosis, provocó reducción de la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo.

Los tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo dependen principalmente de la precarga, poscarga, frecuencia cardíaca y, primordialmente, del estado inotrópico del miocardio.¹¹ Tanto es así que con sus variaciones se puede inferir los cambios inotrópicos del mismo. Dejando de lado la enorme variabilidad individual, la consideración de los tiempos

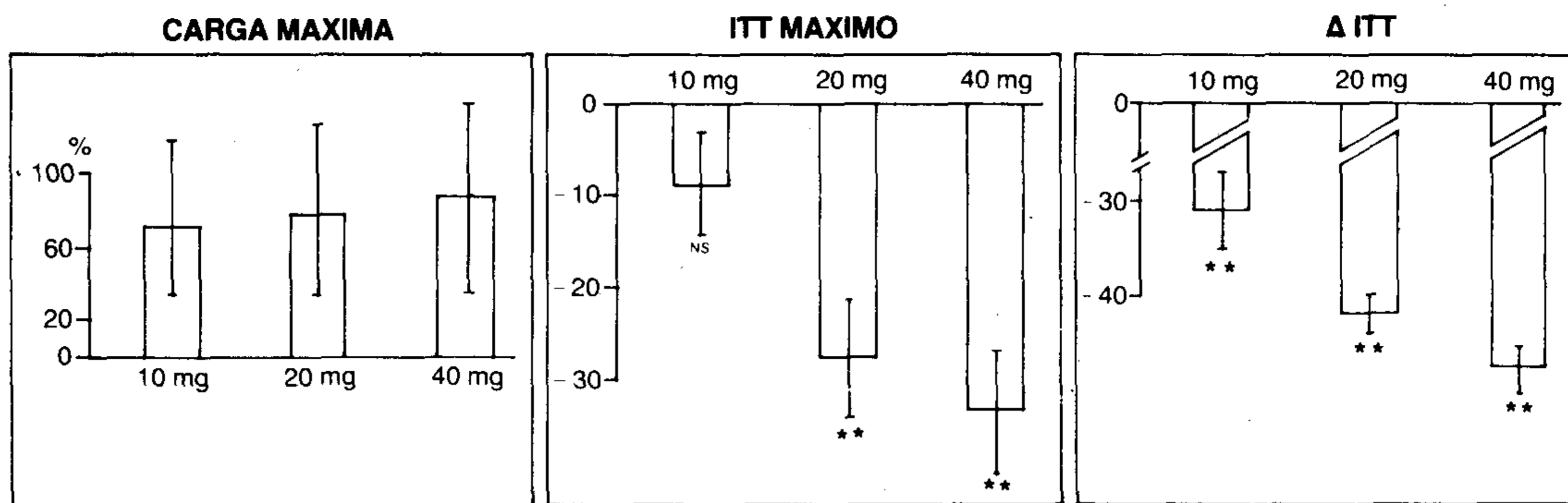


Fig. 3. Cargas máximas, ITT máximos y Δ ITT logrados durante la prueba ergométrica. $p < 0,01$ respecto de los valores control.

en forma intraindividual, seriada, permiten evaluar el comportamiento de diversos fármacos.^{18, 19} En el presente estudio se prolongaron los períodos preeyectivo y eyectivo en forma dosis-dependiente, pero debido al descenso de la frecuencia cardíaca. En cambio, el cociente preeyectivo/eyectivo no se modificó por los cambios de frecuencia a menos que éstos fueran extremos y, en este caso, no sufrió variaciones de significación con ninguna de las dosis, permitiendo suponer que por esta técnica no se pudo detectar falla miocárdica (Tabla 1).

Lo mismo sucedió con la valoración de la suficiencia miocárdica por las mediciones ecocardiográficas. Mucho se ha discutido su validez por el gran rango de variaciones,^{20, 21} pero es de aceptación general que las modificaciones intraindividuales con metodología rigurosa son confiables. Los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo se prolongaron bajo efectos de la droga, pero en relación a la bradicardia.^{22, 23} No obstante, la fracción de acortamiento, que no sufre modificaciones apreciables por los cambios de frecuencia cardíaca, no se alteró en forma significativa (Tabla 2).

Aun asumiendo cierto margen de inexactitud de estas técnicas no invasivas en la consideración individual, resultan sumamente confiables en el estudio de grupos de sujetos. Más aún cuando se trata de seguimientos intraindividuales.²⁴ Por esta causa puede considerarse: 1) que, en el presente estudio, las dosis utilizadas de bloqueantes β_1 Bisoprolol disminuyeron la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial esencial en condiciones basales y bajo condiciones de esfuerzo; y 2) no se evidenció una reducción de la función ventricular izquierda. Sin embargo se necesitan dosis de 20 mg o más para alcanzar diferencias estadísticamente significativas por 24 horas, tanto en reposo como bajo esfuerzo.

SUMMARY

The effects of single oral doses of 10, 20 and 40 mg of a selective β_1 blocking agent —Bisoprolol— on 10 mild and moderate arterial hypertensive patients at rest and under exercise stress were assessed. Simultaneously, the effects on left ventricular (LV) performance at 2, 10 and 24 hours were assessed by LV systolic time intervals and LV echo measurements. The β blocker caused a significant dose-dependent fall in systolic and diastolic blood pressure and heart rate, at rest and during exercise stress test. Systolic time intervals of the LV were prolonged at the higher doses but PEP/LVET ratio, as an indicator of LV performance, remained unchanged. Echo dimensions of the LV increased significantly, but LV shortening fraction was not altered. We concluded that these doses of Bisoprolol decrease arterial pressure both at rest and during exercise, have no relevant negative inotropic effect and do not impair LV performance as assessed by these noninvasive techniques. The effects lasted 24 hours.

BIBLIOGRAFIA

1. Prichard BNC: β -Adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 5: 370-379, 1978.
2. Opie LH: Drugs and the heart. I. Beta blocking drugs. *Lancet* 1: 693-698, 1980.
3. Prichard BNC, Guillian PMS: Assessment of propranolol in angina pectoris. *Br Heart J* 33: 473-479, 1971.
4. Conway J: Hypertensive mechanisms of beta blockers. *Eur J Cardiol* 4 (Suppl D): 43, 1983.
5. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 68: 470, 1983.
6. Ren JF, Hakki A, Kotler MN, Iskandrian AS: Exercise systolic blood pressure: A powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 5: 1224, 1985.
7. Dorow P, Tonnesmann U: Dose-response relationship of the beta adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary artery disease and chronic obstructive bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 27: 135-139, 1984.

8. Tattersfield AE, Cragg DJ, Bacon RJ: Assessment of beta-adrenoceptor selectivity of a new beta-adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man. *Br J Clin Pharmacol* 18: 343-347, 1984.
9. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Eduardo Braun Menéndez": Criterios de clasificación, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, 1984.
10. Esper RJ, Calviño G, Demartini A, Glenny J, Madoery R, Ricci G: Recomendaciones para la mejor utilización del fonomecanocardiograma. *Rev Argent Cardiol* 47: 336-340, 1979.
11. Esper RJ: Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo. *Rev Argent Cardiol* 41: 451-456, 1973.
12. Esper RJ, Madoery RJ: Progresos en auscultación y fonomecanocardiografía. López Libreros Editores, Buenos Aires, 1974.
13. Esper RJ, Alday LE, Bazzino O, Bruno CA, Cuesta Silva M, Moreyra E, Sirito R: Recomendaciones para la óptima utilización de la ecocardiografía en modo M. *Rev Argent Cardiol* 47: 439-444, 1979.
14. Esper RJ: Introducción a la Ecocardiografía. Stilcograf, Buenos Aires, 1977.
15. Consejo Argentino de Ergometría y Rehabilitación: Recomendaciones para la práctica normatizada de la ergometría. Sociedad Argentina de Cardiología, 1981.
16. Snedecor GW, Cochran WG: Statistical Methods. Iowa State University Press, Iowa, 1968.
17. Wegner NK: Exercise and the heart. FA Davis Co, Philadelphia, 1978.
18. Esper RJ, Machado RA, Nordaby RA, Bidoggia H: Results of a comparative study with Adalat. Phonomechanocardiograms in normal persons and patients with coronary artery disease. *In: Lochner W, Braasch W, Kronenberg G (eds): New Therapy of Ischemic Heart Disease*, pp 178-203. Springer Verlag, Berlin, 1975.
19. Esper RJ: Evaluación ecocardiográfica de la contractilidad miocárdica en sujetos sanos y bajo efectos de un betabloqueante. *Medicina (Buenos Aires)* 37: 243-249, 1977.
20. Linhart JW, Mintz GS, Segal BL, Kawai N, Kotler MN: Left ventricular volumes measurements by echocardiography: Fact or fiction? *Am J Cardiol* 36: 114, 1975.
21. Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE: Echocardiography for quantitation of cardiac chambers. *In: Yu PN, Goodwin JF (eds): Progress in Cardiology-8*, pp 1-28. Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.
22. Esper RJ: Echocardiographic study of left ventricular dimensions in coronary patients after single sublingual and prolonged oral administration of Nifedipine. *In: Theroux P, Waters DD (eds): Nifedipine in clinical practice*, pp 101-109. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
23. Esper RJ: Valoración eco-fonocardiográfica de los efectos cardiológicos de una dosis única de un nuevo betabloqueante (Caridian). *In: Berzewski B, von Kesseru I (eds): International Mepindolol Sulphate Symposium*, pp 8.1-8.14. Ornaniedruck, Berlin, 1980.
24. Weissler AM, Lewis RP, Leighton RE: The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man. *In: Yu P, Goodwin JF (eds): Progress in Cardiology-1*, pp 155-183. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.

CARTAS AL LECTOR

EXIGENCIAS INNECESARIAS

En este último tiempo los ejercicios físicos que realizan regularmente los niños en las escuelas son intensos y sostenidos, y originan en muchas ocasiones esfuerzos verdaderamente extenuantes. Para tratar de evitar la aparición de accidentes sincopales, se ha recurrido con frecuencia a la exigencia de electrocardiogramas de reposo y también de pruebas de esfuerzo (ergometría). En las circunstancias mencionadas, el pedido de un examen clínico y aun cardiológico se justifica, pero la ergometría no tiene indicación en la evaluación de un niño sin afección cardiovascular, ni hipertensión arterial. Además, en muchos estudios realizados se informan los resultados sin conocer los valores normales de la prueba de esfuerzo graduado a esta edad de la vida.

Los profesores de Educación Física acostumbran determinar las variaciones en el número de pulsaciones con el ejercicio y el tiempo que demoran para alcanzar la cifra de reposo. La información así lograda tiene escaso significado en la evaluación individual de las personas, aunque las mismas pueden ser útiles en trabajos estadísticos.

Por lo tanto, todos estos estudios o prácticas innecesarios deben ser desterrados de los requerimientos existentes en las escuelas e instituciones deportivas a las que acceden los niños. Debemos señalar que, además de su costo, ellas pueden ser causantes de graves trastornos psicológicos en el niño y en su familia, como hemos tenido oportunidad de comprobar.