

Estudio Comparativo de Dos Fármacos Beta - Bloqueantes a Dosis Única, Sobre la Reactividad Simpática en el Ortostatismo y Esfuerzo Dinámico

Dres.: ROLF W. ROHWEDDER, JOSE M. CASTRO, JOSE L. A. CHIESA
y ROBERTO C. CASARETTO

Servicio de Cardiología del Hospital Tornú

RESUMEN

Con el objeto de determinar la influencia de dos fármacos beta-bloqueantes sobre la reactividad simpática en el ortostatismo y esfuerzo dinámico, 15 pacientes con tensiones arteriales (TA) hasta 100 mm Hg mínima y 150 mm Hg máxima, recibieron en un ensayo doble ciego randomizado, dosis únicas y separadas por una semana entre ellas, de placebo, Propanolol 40 - 80 mg y Acebutolol 300 - 600 mg. Dos horas y media antes del control, los pacientes tomaban la correspondiente dosis; luego de media hora de reposo se les tomaba la TA y electrocardiograma acostado y de pie, continuando con una ergometría con cargas progresivas. Al final de cada carga, sin interrumpir el esfuerzo, se registraba TA y ECG. Los resultados mostraron significativas diferencias de la Frecuencia Cardíaca (FC) en el grupo entre placebo y beta-bloqueantes.

Con Propanolol 80 mg se registró la menor FC hasta los 50 W; a 75 y 100 W las diferencias de FC entre beta-bloqueantes no fueron significativas. La TA máxima mostró diferencias significativas frente al placebo durante el esfuerzo dinámico, especialmente con el incremento de las cargas, lo que indicaría variaciones hemodinámicas bajo los beta-bloqueantes. Las variaciones de la TA mínima no fueron significativas.

La clasificación de los receptores adrenérgicos en alfa y beta que fuera propuesta ya en 1948 por Ahlquist (1) se vio posteriormente confirmada al disponerse de agentes bloqueadores que actuaban en forma específica sobre cada grupo de receptores.

Es también sabido que los receptores beta median los efectos adrenérgicos para producir vasodilatación, aceleración cardíaca, relajación de la musculatura bronquial, efec-

to inotrópico positivo y relajación intestinal. La acción de los fármacos beta-bloqueantes se produce inhibiendo la respuesta simpática del organismo mediante el bloqueo selectivo de los receptores beta. La inhibición de las acciones agonistas sobre los receptores beta, se realiza en forma competitiva (2).

Las consecuencias del bloqueo de los beta receptores son por lo tanto entre otras: reducción de la frecuencia cardíaca (FC), de la contractilidad del miocardio y del gasto cardíaco.

Normalmente, cuando un individuo pasa de la posición acostada a la erecta, se producen rápidos aumentos de la FC (3) así como durante la realización de ejercicio físico. Aún no están aclarado todos los mecanismos que intervienen en esta regulación, pero se sabe que en gran parte obedecen a una respuesta cardiovascular mediada por catecolaminas. El presente trabajo pretende evaluar clínicamente el efecto beta-bloqueante simpático de los fármacos utilizados (Propanolol 40 — 80 mg y Bayc 7705 Acebutolol 300 — 600 mg) a dosis única, sobre las modificaciones de la reactividad simpática al ortostatismo y al esfuerzo dinámico

MATERIAL Y METODOS

Fueron seleccionados quince pacientes: nueve mujeres y seis hombres, cuyas características generales se observan en la Tabla Nº 1.

Tabla N° 1

| N = 15 | Media | E. S. |
|-------------|-----------|-------|
| Peso | 69 kg | 2,60 |
| Altura | 167 cm | 2,86 |
| Edad | 47 años | 2,91 |
| FC reposo | 76 | 2,80 |
| TAMx reposo | 129 mm Hg | 6,02 |
| TAMn reposo | 79 mm Hg | 2,88 |

Además de las características citadas, los probandos no presentaban signos ni síntomas de patología cardiovascular, y evidenciaron en por lo menos dos ergometrías, una buena capacidad de reproducir el incremento de la FC en las distintas cargas. Durante la selección, las cargas se incrementaron hasta los 125 W, para asegurarse que durante la prueba no tendrían dificultad en llegar a los 100 W. A los efectos de cumplir con la premisa de auténtica investigación doble ciego y tomando en consideración las características galénicas diferentes de los fármacos que se debían administrar, fue necesario aplicar el método de investigación clínica denominado "double dummy". A cada uno de los esquemas le correspondió la cantidad de cuatro comprimidos (Tabla N° 2).

La prueba se realizó una vez por semana durante 6 semanas y la secuencia de los

esquemas terapéuticos (Tabla N° 2) se determinó al azar. El probando concurría al control por la mañana siempre a la misma hora, habiendo efectuado la toma de la medicación 2 horas y media antes. Se le recomendó no variar sus costumbres de vida.

Una vez que los sujetos llegaban al consultorio, permanecían los primeros 30 minutos previos al control en reposo acostado. Este tiempo era aprovechado para realizar varias tomas de la tensión arterial hasta su estabilización. Al finalizar la media hora de reposo, se procedía a registrar un electrocardiograma (ECG) continuo durante un minuto —20 segundos acostado y 40 segundos de pie— a los fines de medir la FC. Al concluir los primeros 20 segundos se impartía al sujeto la orden de incorporarse y en ese momento se efectuaba una pequeña marca sobre el trazado electrocardiográfico, registrándose los 40 segundos finales en posición de pie (Figura N° 1). A continuación y sin interrupción, comenzaba la segunda parte de la prueba: estudio durante el esfuerzo dinámico. Para ello se ubicaba al sujeto sobre el cicloergómetro donde se adaptaba sin pedalear, por espacio de 3 minutos, en los últimos 20 segundos se registraba el ECG. Finalizados los 3 minutos de adaptación, se comenzaba con el período de calentamiento (Warm up), que duraba 4 minutos; a partir de ese momento se im-

TABLA N° 2
ESQUEMA TERAPEUTICO
METODO "DOUBLE DUMMY"

| PROPANOLOL 40 mg | | ACEBUTOLOL 300 mg | | TRATAMIENTO RESULTANTE |
|---------------------|--------|----------------------|--------|---------------------------|
| PLACEBO | ACTIVO | PLACEBO | ACTIVO | |
| 2 | 0 | 2 | 0 | Placebo |
| 2 | 0 | 2 | 0 | Placebo |
| 2 | 0 | 1 | 1 | Acebutolol 300 mg. |
| 2 | 0 | 0 | 2 | Acebutolol 600 mg. |
| 1 | 1 | 2 | 0 | Propranolol 40 mg. |
| 0 | 2 | 2 | 0 | Propranolol 80 mg. |

DESARROLLO DE LOS CONTROLES

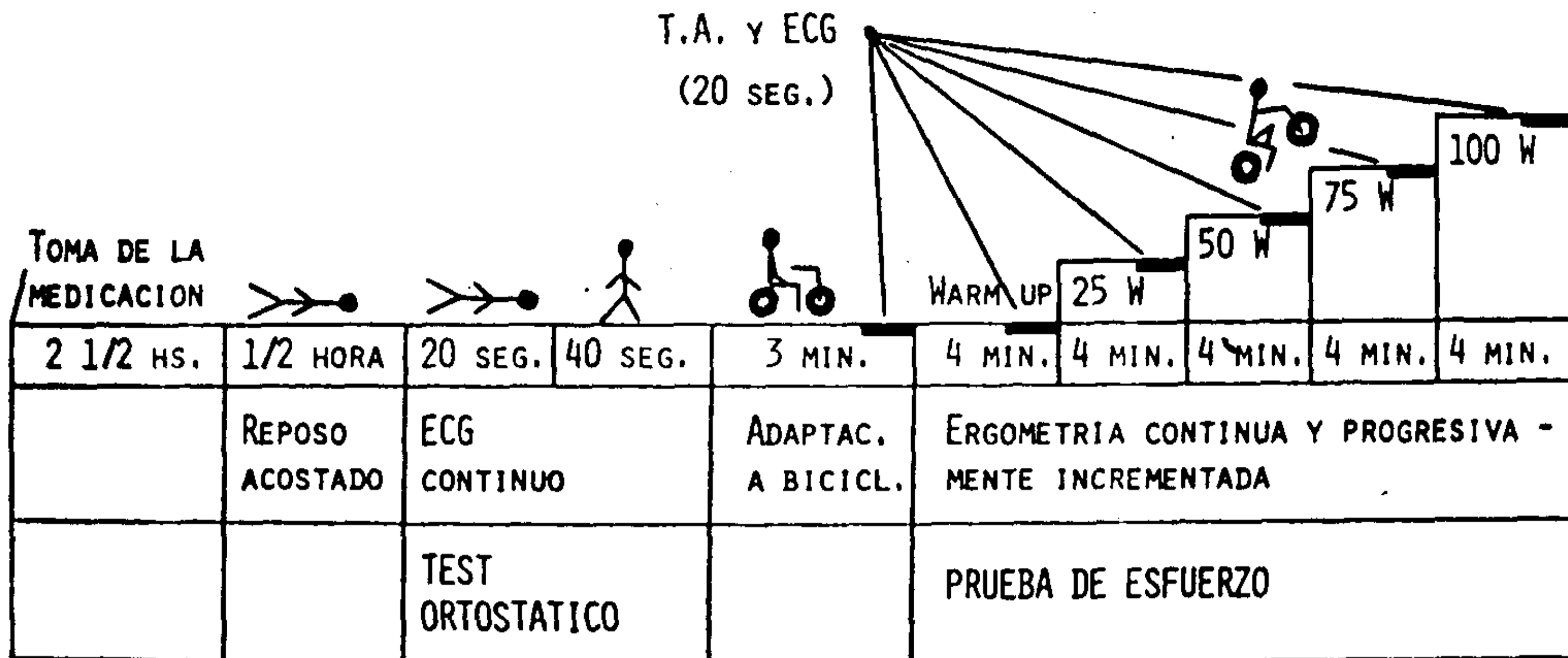


Figura 1: Demostración gráfica de la metodología utilizada en el momento del control semanal

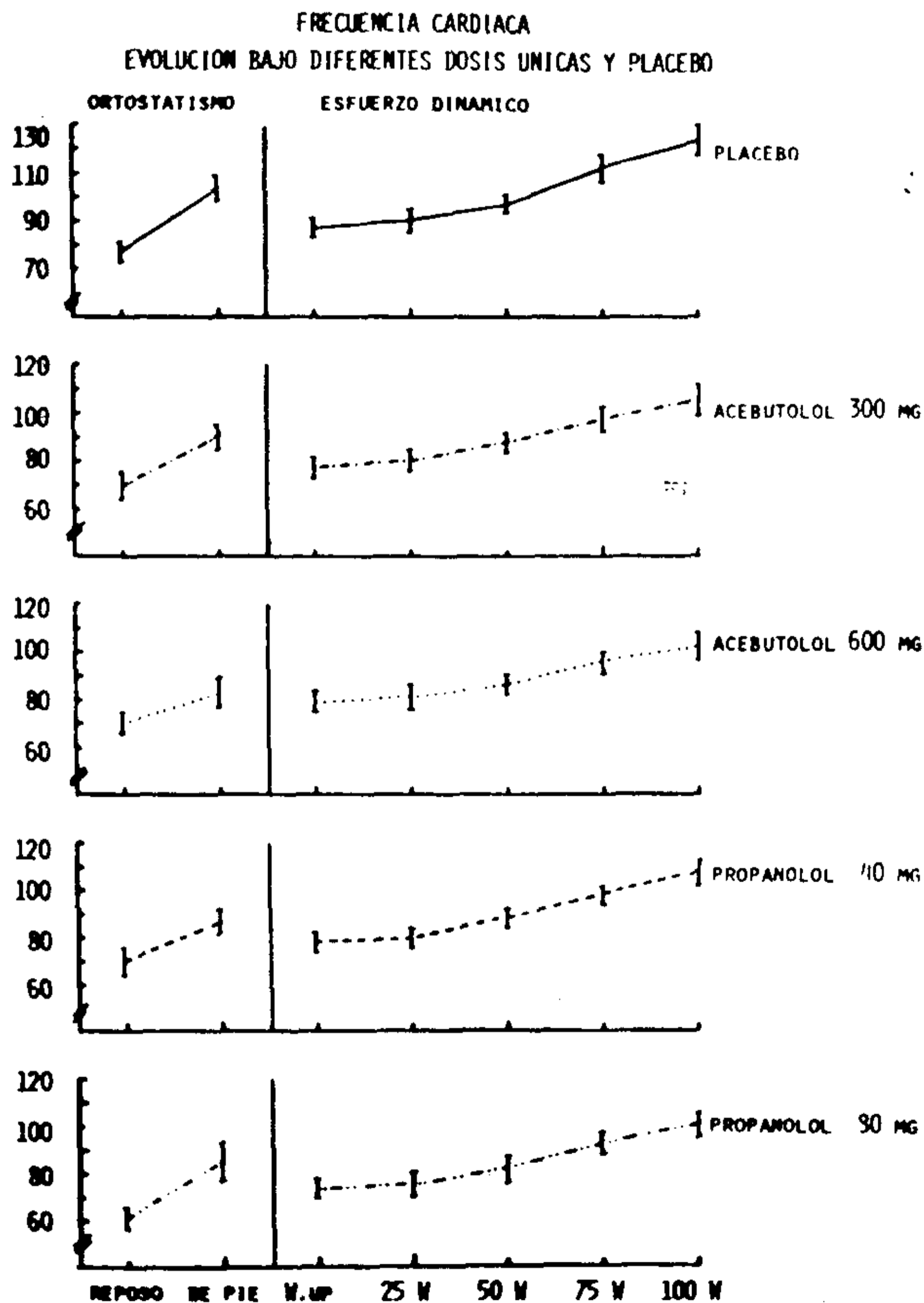


Figura 2: Efecto de dosis únicas y diferentes de dos beta-bloqueantes sobre la frecuencia cardíaca (FC). Todas las dosis redujeron la FC en forma significativa frente al placebo, pero la reducción mayor se observó bajo Propranolol 80 mg.

primían al cicloergómetro cargas progresivamente incrementadas (25 — 50 — 75 y 100 Watts) de 4 minutos de duración cada una. En los últimos 20 segundos del período Warm up y de cada carga, mientras el sujeto estaba sometido al esfuerzo, se registraba el ECG y simultáneamente se efectuaba la toma de la tensión arterial.

RESULTADOS

En todos los casos se completó el estudio de 6 semanas, al cabo de las cuales se analizaron los parámetros registrados con los siguientes resultados. (Fig. 2)

Las diferencias de la FC observadas entre el grupo placebo y bajo todas las dosis de los betabloqueantes (TO) y el esfuerzo dinámico (ED) ($p < 0,005$).

Durante el ED, coincidiendo con cambios significativos en la FC, se acentuó la diferencia de la misma entre placebo y las

drogas activas. Entre los beta-bloqueantes se observó una diferencia significativa de la FC bajo Propanolol 80 mg frente a los restantes esquemas terapéuticos, tanto en reposo como durante el esfuerzo dinámico hasta los 50 Watts de carga ($p < 0,05$); llegando a los 100 Watts de carga, las diferencias observadas en la FC entre todos los beta-bloqueantes no fueron significativas.

Los cambios observados en la FC (reactividad simpática) durante el esfuerzo dinámico entre beta-bloqueantes no resultaron significativas. En la fig. 3 observamos que los valores de la TAMx una mayor dispersión, debida seguramente al método de registro.

La citada figura nos muestra, que en posición de reposo, los valores observados de la TAMx bajo dosis única de Propanolol 40 mg son los más bajos. Las diferencias observadas son significativas tanto frente a

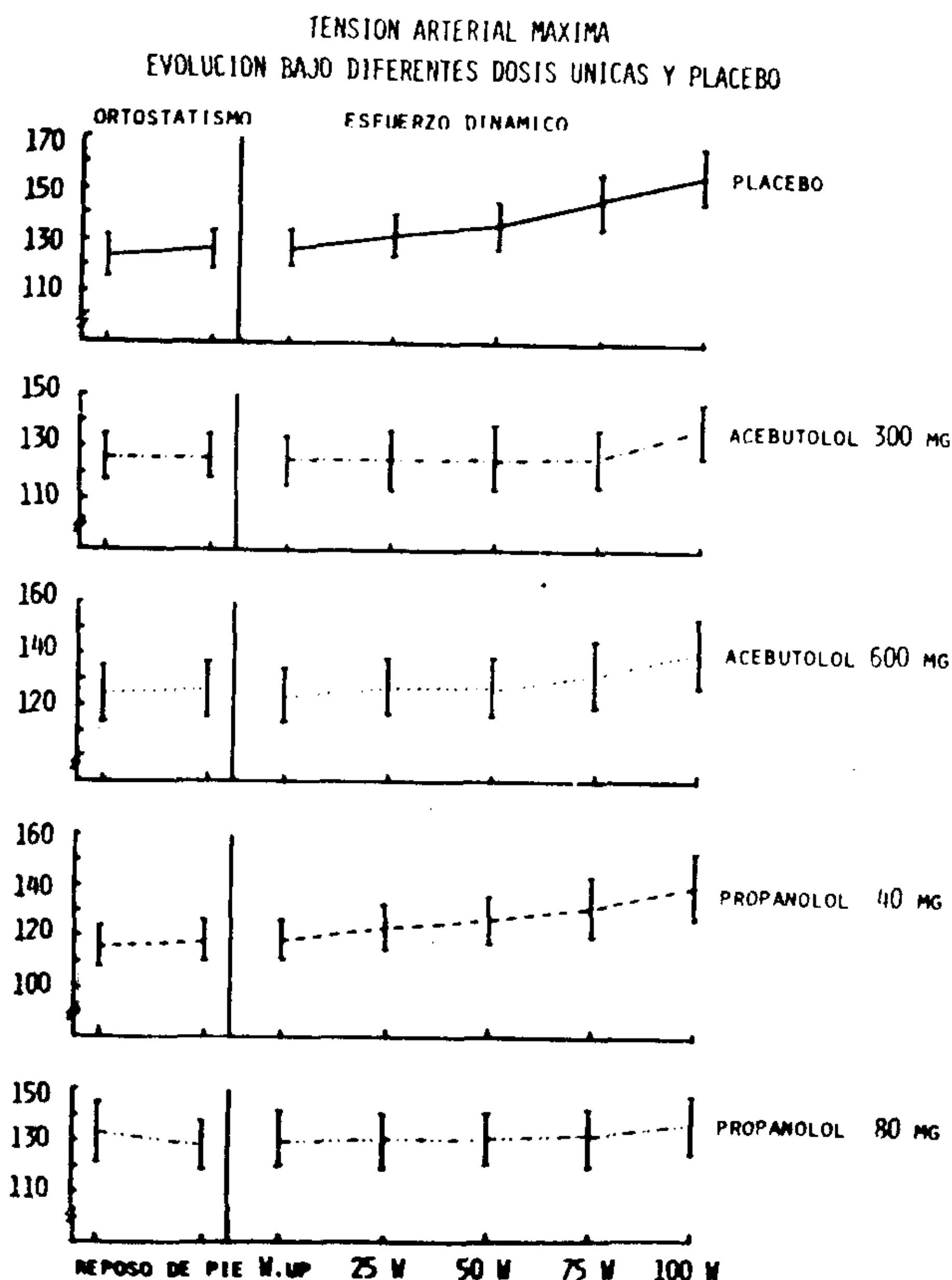


Figura 3: Efecto de dosis únicas y diferentes de dos beta-bloqueantes sobre la tensión arterial máxima (TAMx). Las diferencias frente a placebo se hacen significativas bajo carga, a partir de 50 W.

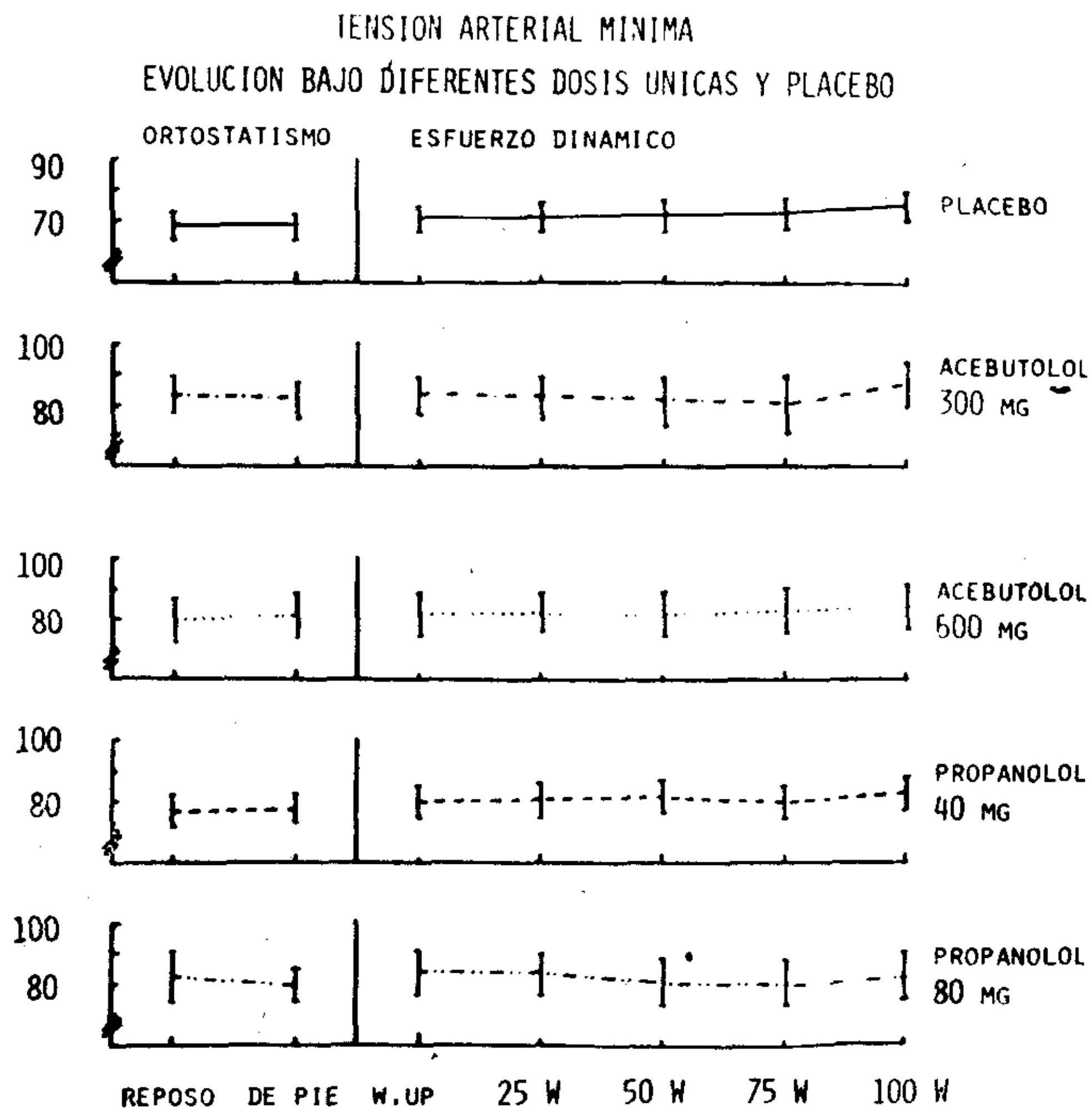


Figura 4: Las diferencias de tensión arterial mínima (TAMn) observadas entre dosis únicas y diferentes de dos betas-bloqueantes y placebo, no fueron significativas

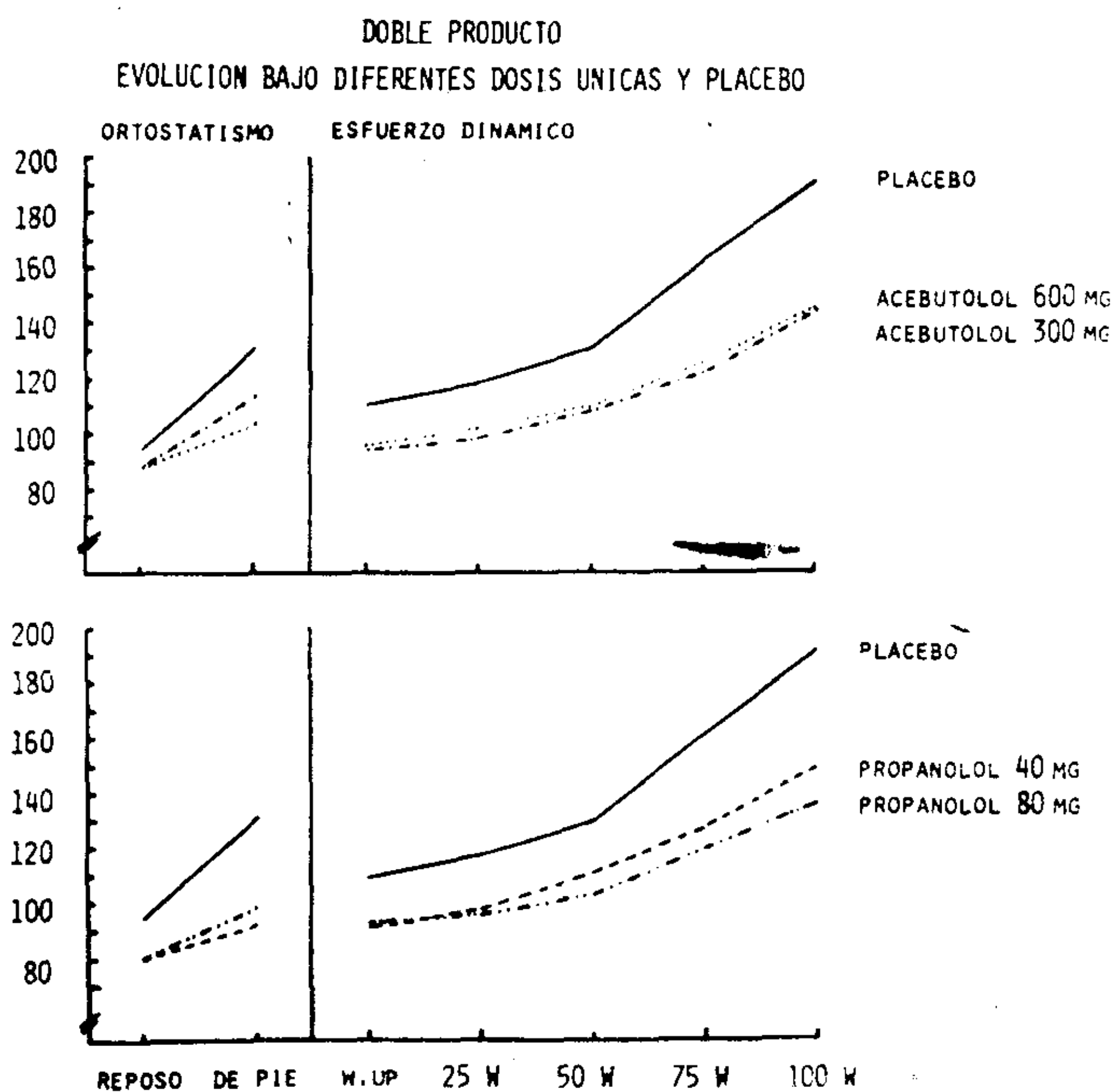


Figura 5: La evolución del doble producto (DP), bajo dosis únicas y diferentes de dos beta-bloqueantes se desarrolla con una progresiva reducción de sus valores a medida que aumenta la carga

placebo, como frente a los otros tratamientos con beta-bloqueantes ($p < 0,001$).

Los valores de la TAMx bajo dosis únicas de Propanolol 80 mg fueron superiores a los registrados tanto bajo placebo como bajo los otros tratamientos, y las diferencias observadas fueron significativas ($p < 0,01$).

Las diferencias de la TAMx observadas entre placebo y Acebutolol 300 y 600 mg en dosis únicas y en posición de reposo no fueron significativas. Durante el test ortostático los valores de la TAMx bajo dosis únicas de Propanolol 40 mg son inferiores a los registrados bajo placebo y los demás tratamientos; como en la posición reposo, las diferencias observadas fueron significativas ($p < 0,01$).

Las diferencias de TAMx observadas en el ortostatismo entre los demás tratamientos (Acebutolol 300 — 600 mg, placebo y Propanolol 80 mg) no fueron significativas.

Durante el esfuerzo dinámico, la dispersión de los valores de la TAMx no muestra diferencias significativas hasta los 50 Watts, pero a partir de los 75 W de carga, las diferencias observadas entre los grupos tratados y placebo son significativas ($p < 0,05$).

En la Fig. 4 podemos observar que las diferencias de la TAMn observadas durante todo el desarrollo de la prueba — R, TO y ED — no fueron significativas.

Se realizó el cálculo del DP (Fig. 5), cuyo valor está relacionado al consumo de oxígeno por el miocardio. En la figura se observa una marcada diferencia de los valores del DP entre el grupo bajo placebo y bajo los tratamientos activos, tanto en R, TO, como durante el ED, siendo más acentuada bajo las mayores cargas. Las diferencias del DP entre tratamientos activos no son marcadas.

DISCUSION

Se ha tratado de estimar y verificar en forma aceptable y clínicamente accesible el efecto beta-bloqueante de los fármacos utilizados a dosis única, determinando las modificaciones de la reactividad simpática durante el ortostatismo y el esfuerzo dinámico.

En la presente investigación se ha observado un significativo efecto beta-bloqueante, manifestado sobre la FC y TAMx, bajo las distintas dosis de los fármacos utilizados en el ensayo, en comparación con placebo. También se observó que durante el esfuerzo dinámico bajo dosis únicas de los diferentes beta-bloqueantes, no solo aumentó la diferencia de FC frente al placebo, sino que coincidió con cambios durante los incrementos de las cargas que indicarían una modificación de la reactividad simpática.

Los cambios de la FC durante el esfuerzo dinámico que se observan entre beta-bloqueantes no fueron significativos, lo cual indica que los beta-bloqueantes utilizados en sus diferentes dosis únicas, tendrían un efecto similar sobre la reactividad simpática.

Las diferencias de la FC observadas entre dosis única de Propanolol 80 mg y el resto de los beta-bloqueantes, dejaron de ser significativas a partir de los 50 Watts de carga. (Fig. 2)

La acción de los bloqueadores beta sobre la TA todavía no es bien conocida, pero puede relacionarse con una combinación de efectos farmacológicos sobre las regulaciones autónomas centrales, depresión del miocardio y a la discutida inhibición de la liberación de renina, atribuida por algunos autores (4 — 5).

Se han observado dos hechos interesantes en cuanto al comportamiento de la TAMx bajo diferentes dosis únicas de beta-bloqueantes. A la dosis única de Propanolol 80 mg se observaron en reposo acostado valores de TAMx mayores frente a placebo y a otros tratamientos (Fig. 3). Las diferencias observadas fueron significativas. Este hecho es aún más llamativo si se tiene en cuenta que en el momento de registro el grupo bajo Propanolol 80 mg acusó la menor FC. Futuras investigaciones aclararán si este hecho se debe a un efecto rebote indirecto sobre los receptores beta 2.

Otro hecho importante es que durante el esfuerzo dinámico y a partir de los 50 W de carga, se observan diferencias significativas de la TAMx entre el grupo placebo y bajo tratamiento (Fig. 3). Esto indicaría variaciones hemodinámicas producidas por los betabloqueantes que se manifiestan frente a los mayores esfuerzos y justifican la con-

tinuación de las investigaciones de beta-bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial, dado que por otra parte, su uso simultáneo con vasodilatadores directos tiende a suprimir los efectos cardíacos secundarios provocados por los vasodilatadores como consecuencia de las descargas simpáticas compensadoras (6).

La reducción de los valores del DP bajo tratamiento con los beta-bloqueantes indica un ahorro de oxígeno por parte del miocardio durante el esfuerzo que ya fue descrito por otros autores. (7 — 8)

A las dosis utilizadas no se observaron efectos indeseables o colaterales, provocados por beta-bloqueantes, tales como espasmo bronquial, insuficiencia cardíaca, ni trastornos de conducción.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF TWO BETA-BLOCKING DRUGS, GIVEN IN ONE SINGLE DOSE, ON THE SYMPATHETIC REACTIVITY AS TO ORTHOSTATISM AND DYNAMIC EFFORT.

In order to find out the influence of two beta-blocking drugs on the sympathetic reactivity referring to orthostatism and dynamic effort, 15 patients with blood pressure (B.P.) up to 100 mm Hg min. and 150 mm Hg max. were given in a double blind randomized trial single doses at one week's interval between them of placebo, Propanolol 40-50 mg and Acebutolol 300-600 mg. Patients received their dose two and a half hours before the control. After half an hour's rest, B.P. and electrocardiogram lying down and standing

were taken, followed by an ergometry with increasing loads. At the end of each load and without interrupting the effort, B.P. and ECG were recorded. The results showed significant difference of heart rate (HR) between the groups of placebo and beta-blocking drugs.

With 80 mg Propanolol the lowest HR was registered up to 50 W; at 75 and 100 W the differences of HR between the beta-blockers were not significant. The maximum B.P. showed significant difference to placebo during the dynamic effort particularly with increasing loads, which would point to haemodynamical variations under beta-blockers. The variations of the diastolic B.P. were not significant.

BIBLIOGRAFIA

1. AHLUIST, R.: Study of the adrenotropic receptors. *Amerc. J. Physiol.*, 153: 586, 1948.
2. GOTH, A.: Dallas-Texas, *Farmacología Médica*, 7ª Edic. 75, Ineramericana.
3. ROHWEDDER, R. W.; Esper, R. J.; Machado, R. A.; Cáceres Monié, J. C.: La frecuencia cardíaca en el test ortostático. Modificaciones producidas por un beta-bloqueante. XV Congreso de la Cardiología Argentina, Mar del Plata, 26-31 de octubre 1975.
4. PETTINGER, W. A.; Campbell, W. B.; Keon, K.: The adrenergic component of renin release induced by vasodilating antihypertensive drugs in the rat. *Circ. Res.* 33: 82, 1973.
5. DOLLERY, C. T.; Paterson, J. W., and Conally, M. E.: Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10: 765, 1969.
6. PETTINGER, W. A. and Mitchel, H. C.: Minoxidil: a possible alternative to nephrectomy for hypertension. *New Eng. J. Med.* 289: 167, 1973.
7. HAMER, J.; Grandjean, T.; Meléndez, L. and Sowton, G. E.: Effect of propranolol in angina pectoris: preliminary report. *Brit. Med. J.* 2: 720, 1964.
8. BRIVASTAVA, S. C.; Dewar H. A. and Newell, D. J.: Double-blind trial of propranolol in angina of effort. *Brit. Med. J.* 2: 724, 1964.