

Efectividad del Nebivolol en Pacientes con Disfunción Ventricular Izquierda de Origen Isquémico

*Medium-term Effects of Beta-blockade on Left Ventricular Mechanics:
A Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Nebivolol and Atenolol in Patients
with Ischemic Left Ventricular Dysfunction*

Journal of Cardiac Failure 2(1):15-23, Mar 1996

Rousseau MF, Chapelle F, Pouleur H y colaboradores
University of Louvain, Bruselas, Bélgica



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica





Efectividad del Nebivolol en Pacientes con Disfunción Ventricular Izquierda de Origen Isquémico

Título

Medium-term Effects of Beta-blockade on Left Ventricular Mechanics: A Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Nebivolol and Atenolol in Patients with Ischemic Left Ventricular Dysfunction

Autores

Rousseau MF, Chapelle F, Pouleur H y colaboradores

Institución

University of Louvain, Bruselas, Bélgica

Fuente

Journal of Cardiac Failure 2(1):15-23, Mar 1996

Este estudio evaluó las diferencias entre nebivolol y atenolol sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo y la tolerancia al ejercicio y confirma que la tasa de llenado ventricular rápido durante la diástole puede convertirse en un factor limitante durante la actividad física.

Introducción

Los betabloqueantes (BB) son relevantes para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica complicada con angina de pecho, infarto agudo de miocardio (IAM) o hipertensión. Sin embargo, su uso tardíamente después de un IAM y en presencia de una reducción significativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) es más controvertido, particularmente si no hay signos clínicos de isquemia.

En pacientes que toleran la titulación progresiva con BB se ha observado mejoría subjetiva y aumento de la fracción de eyección del VI. Sin embargo, los estudios no han logrado demostrar un aumento en el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio o en la duración máxima de la actividad. También hay muchos informes de pacientes que no toleran la terapia desde el principio o en los que aparecieron

o empeoraron los síntomas cardíacos congestivos durante la terapia preventiva crónica después de un primer IAM.

Para obtener los beneficios de los BB sin que se reduzca la contractilidad miocárdica se han realizado múltiples estudios con resultados desfavorables, ya sea utilizando fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas beta-1 parciales) o con antagonistas alfa-1 y beta.

Nebivolol es un antagonista beta-1 selectivo con propiedades vasodilatadoras mediadas por la estimulación de la óxido nítrico sintetasa endotelial. Existe información de que, en pacientes con disfunción isquémica del VI, la fracción de eyección en reposo y el gasto cardíaco se conservan tras dosis únicas de nebivolol por vía intravenosa, pero no con atenolol.

El objetivo de este estudio fue examinar si estas propiedades beneficiosas de

nebivolol sobre la función del VI se mantienen durante la administración prolongada y podrían resultar en un beneficio clínico en pacientes con disfunción isquémica del VI.

Metodología

Los investigadores compararon los efectos sobre la función del VI y la tolerancia al ejercicio de nebivolol frente a atenolol después de su administración durante 8 a 10 semanas en 41 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada mediante angiografía y uno o más IAM previos al inicio del estudio. Estos pacientes tenían una media de fracción de eyección de 35%.

En este estudio a doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento para recibir, una vez al día, placebo (n = 11), 50 mg de atenolol (n = 10), 2.5 mg de nebivolol (n = 10) o 5 mg de nebivolol (n = 10).

Los datos angiográficos de cada paciente se obtuvieron al inicio y al final del estudio mediante cateterismo cardíaco izquierdo con ventriculografía, a fin de detectar los volúmenes del VI mediante la regla de Simpson, el estrés circunferencial de la pared empleando la fórmula de Mirsky y las tensiones medias de la pared ventricular durante la sístole y la diástole. Además, se obtuvo información sobre el estado hemodinámico del VI utilizando marcadores como la máxima pendiente de presión durante la sístole ($dP/dt_{m\acute{a}x}$) y la dP/dt medida a una presión preestablecida de 40 mm Hg ($[dP/dt]/DP40$).

Los participantes también realizaron una prueba de tolerancia al ejercicio limitada por los síntomas al inicio y al final del estudio. La carga de trabajo inicial fue de 20 W, seguida de incrementos de 20 W cada minuto hasta el agotamiento subjetivo, dolor de tipo anginoso o ambos.

El estudio tuvo un poder del 80% para detectar una diferencia del 5% (valor absoluto) en el cambio de la fracción de eyección entre los grupos, con 10 pacientes por grupo (alfa = 0.05, dos colas) estudiados tanto al inicio como durante el período de seguimiento. Para las comparaciones entre grupos, la diferencia entre las mediciones iniciales y de seguimiento se comparó mediante una prueba U de Mann-Whitney. Para las comparaciones intragrupos se utilizó la prueba de Wilcoxon. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Los valores de p fueron de dos colas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Efectos del nebivolol o el atenolol en la función ventricular izquierda

En comparación con los valores iniciales, tanto nebivolol como atenolol indujeron reducciones significativas de la frecuencia cardíaca en reposo y de la $dP/dt_{m\acute{a}x}$.

La tensión de la pared ventricular durante la sístole también disminuyó significativamente, principalmente porque se redujo la presión media de eyección. No obstante, en términos absolutos, la fracción de eyección mejoró en un 4.3% con nebivolol ($p = 0.016$) y en un 5.3% con atenolol ($p = 0.0645$).

A la luz de estos resultados, ambos BB mejoraron la fracción de eyección del VI al mismo tiempo que redujeron la poscarga (tensión media de la pared ventricular durante la sístole).

Mediante el análisis estadístico multivariado (ANOVA) se estudió más a fondo la relación entre la poscarga y la fracción de eyección. Se observó que, a pesar de la reducción de la tensión media de la pared ventricular durante la sístole en los tres grupos, la fracción de

eyección disminuyó en el grupo placebo y aumentó en los grupos de BB.

Sobre la función diastólica, en dosis de 2.5 mg y 5 mg redujo la relación presión diastólica-volumen e incrementó significativamente la tasa del llenado ventricular rápido temprano, desplazando la curva de presión-volumen hacia abajo y a la derecha, lo cual no ocurrió en el grupo de atenolol.

Efectos del nebivolol o del atenolol en la tolerancia al ejercicio

Por causas de origen no cardiovascular, 3 pacientes no fueron evaluados (2 del grupo de atenolol y uno de los que recibieron nebivolol). Como estaba previsto, la frecuencia cardíaca no se modificó en el grupo placebo, pero disminuyó significativamente en los grupos de nebivolol y atenolol ($p < 0.005$ y $p < 0.01$, respectivamente).

En comparación con el valor inicial, nebivolol mejoró la duración del ejercicio en aproximadamente un 15% (15.4% con la dosis de 2.5 mg y 15.6% con la dosis de 5 mg), mientras que el placebo y el atenolol no tuvieron un efecto significativo.

Discusión

Aunque existen datos sólidos a favor del tratamiento con BB en pacientes con cardiopatía isquémica, no se habían examinado los cambios en la función del VI en pacientes con disfunción sistólica leve a moderada, ni las posibles propiedades responsables de la disociación entre la mejora de la función del VI en reposo y la falta de aumento de la tolerancia al ejercicio con su uso. Este hecho pudo estar

motivado por las diferencias en algunos mecanismos de acción potencialmente relevantes entre los BB. En concreto, en este estudio se observaron diferencias en la función diastólica en reposo entre los grupos del nebivolol y atenolol. Solo el nebivolol mejoró la distensibilidad durante la diástole, es decir, produjo un desplazamiento hacia abajo en la curva presión-volumen al final de la relajación isovolumétrica e incrementó la tasa de llenado ventricular rápido temprano en comparación con el placebo.

Otro beneficio exclusivo de nebivolol se observó tras evaluar la tolerancia al ejercicio. El aumento en la duración fue significativamente mayor en el grupo de nebivolol pero no en el de atenolol.

Por su parte, la frecuencia cardíaca en reposo y la fracción de eyección del VI mejoraron con ambos BB (del 36.5% al 40.8% con nebivolol y del 33.9% al 39.2% con atenolol; $p < 0.05$).

En este contexto, la disociación entre los cambios en la función ventricular izquierda en reposo y la tolerancia al ejercicio sugiere que las variaciones en la función sistólica pueden tener menos impacto en la capacidad funcional que una mejora en la distensibilidad diastólica durante la fase de llenado rápido.

Conclusiones

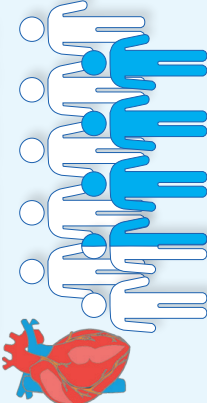
Nebivolol resultó superior al atenolol para mejorar la función diastólica y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con disfunción isquémica del VI. Con este estudio se confirma que la tasa de llenado ventricular rápido durante la diástole puede convertirse en un factor limitante durante el ejercicio.

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de I+D. Impreso en la República Argentina, julio de 2022.

Superioridad del Nebivolol frente al Atenolol en la Disfunción Ventricular Izquierda

Estudio aleatorizado a doble ciego

Pacientes con EAC





FE = 35% n = 45



8 - 10 semanas

EAC, enfermedad arterial coronaria; FE, fracción de eyección

 Distensibilidad en diástole	Nebivolol (2.5 mg y 5 mg)	Atenolol (50 mg)
	Mejoró ✓	No mejoró ✗
 Tolerancia al ejercicio	Mejoró 15% ↑	No hubo mejoría

Nebivolol mejoró la función diastólica y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo.



Medium-term Effects of Beta-blockade on Left Ventricular Mechanics: A Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Nebivolol...

2(1):15-23

DOI: 10.1016/s1071-9164(96)80004-2

University of Louvain,
Bruselas, Bélgica

Este estudio evaluó las diferencias entre el nebivolol y el atenolol sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo y la tolerancia al ejercicio y confirma que la tasa de llenado ventricular rápido durante la diástole puede convertirse en un factor limitante durante la actividad física.

Resumen SIIC (reSIIC)

Efectividad del Nebivolol en Pacientes con Disfunción Ventricular Izquierda de Origen Isquémico

Texto Completo Autorizado TCA (full text)



Ingrese al ReSIIC