



Artículo Valorado Críticamente

Metoprolol de liberación prolongada: utilidad limitada en el tratamiento de la hipertensión en niños

Nilton Yhuri Carreazo Pariasca. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima (Perú).

Correo electrónico: yhuoc@gmail.com

Jaime Javier Cuervo Valdés. CS Urbano I Mérida (España).

Correo electrónico: jjcuervov@terra.es

Términos clave en inglés: metoprolol succinate; hypertension; child; adolescent

Términos clave en español: succinato de metoprolol; hipertensión arterial; niños; adolescentes

Fecha de recepción: 9 de mayo de 2007

Fecha de aceptación: 27 de mayo de 2007

Fecha de publicación: 1 de junio de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 51 doi: vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.22.htm

Cómo citar este artículo

Carreazo Pariasca NY, Cuervo Valdes JJ. Metoprolol de liberación prolongada: posible alternativa en el tratamiento de la hipertensión en niños. Evid Pediatr. 2007; 3: 51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.22.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

Metoprolol de liberación prolongada: utilidad limitada en el tratamiento de la hipertensión en niños

Nilton Yhuri Carreazo Pariasca. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima (Perú).

Correo electrónico: yhuoc@gmail.com

Jaime Javier Cuervo Valdés. CS Urbano I Mérida (España). Correo electrónico: jjcuervov@terra.es

Referencia bibliográfica: Batisky D, Sorof J, Suggs J, Llewellyn M, Klibaner M, Hainer J et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years: a clinical trial experience. *J Pediatr.* 2007;150:134-9

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia, tolerancia y efecto hipotensor del metoprolol de liberación prolongada (LP), en niños de 6 a 16 años de edad con hipertensión.

Diseño: ensayo clínico basado en dos estudios:

- 1.- Un ensayo multicéntrico controlado de cuatro semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ECC), con grupos paralelos de dosis variadas.
- 2.- Un ensayo abierto (EA) de 52 semanas: investigación en la cual no existió aleatorización ni cegamiento.

Emplazamiento: veintisiete centros hospitalarios de Estados Unidos y uno de la República Dominicana

Población de estudio: doscientos cuatro niños de 6 a 16 años con presión arterial sistólica tomada en posición sentada (PASs) y/o presión arterial diastólica tomada en posición sentada (PADs) > percentil 95 (P95) ajustado por edad, sexo y talla; que no exceda > 20 mmHg presión arterial sistólica (PAS) y/o < 10 mmHg presión arterial diastólica (PAD) por encima del P95 (ajustado para la talla) según edad y sexo.

Criterios de exclusión: pacientes con asma u otra contraindicación para tratamiento con betabloqueantes, hipertensión secundaria, diabetes mellitus tipo I o función hepática alterada. El EA incluyó a 100 pacientes.

Intervención: durante 1-2 semanas, a los participantes se realizó un periodo de lavado durante el cual se suspendió toda la medicación anti-hipertensiva que estuvieran tomando. En este período 60 pacientes (29%) salieron del estudio, principalmente por no completar los criterios de inclusión. Los pacientes considerados elegibles (PASs y/o PADs mayores del P95 para su edad/sexo/talla) pasaron al período de 4 semanas de tratamiento doble ciego, en el cual fueron aleatorizados en una proporción 1:2:1:2 para recibir una vez al día placebo o metoprolol LP a 0,2 mg/Kg, 1 mg/Kg y 2 mg/Kg.

Los pacientes asignados para recibir 1 ó 2 mg/Kg recibieron un incremento escalonado de dosis. Los del grupo 1 mg/Kg, recibieron 0,5 mg/Kg durante 1 semana y, si toleraban, 1 mg/Kg durante tres semanas. Los participantes asignados al grupo de 2 mg/Kg recibieron 0,5 mg/Kg durante una semana, luego 1 mg/Kg una semana y 2 mg/Kg dos semanas.

Al final de las cuatro semanas del ECC, se ofreció a los pacientes la oportunidad de entrar al EA. Este protocolo implicaba iniciar el tratamiento con una dosis de 12,5 o 25 mg de metoprolol LP diario. Se dejó a criterio del

investigador el incremento de la dosis o adición de nuevos fármacos según evolución. El objetivo era conseguir una presión arterial por debajo del P95.

Medición del resultado: en el ECC la variable de eficacia medida fue la PASs: el efecto valorado fue el cambio del valor basal comparado con el valor al final del tratamiento (24 ± 2 horas post ingesta de la dosis) medido en mm de Hg (\pm desviación estándar). Otras variables medidas fueron PADs, y presión arterial de pie, así como la respuesta a los antihipertensivos (mediante PASs y PADs menores del P95). Se realizó análisis por intención de tratar, con todos los pacientes que habían recibido por lo menos una dosis del fármaco y que contaban al menos con un valor de presión arterial post aleatorización.

En el EA, el efecto antihipertensivo del metoprolol LP fue descrito en términos de tasa de respuesta a través del tiempo, y resumido a través de medias (\pm desviación estándar) y porcentajes con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados principales: el metoprolol LP disminuye la PASs a dosis de 1 mg/Kg ($7,7 \pm 8,6$ mmHg), 2 mg/Kg ($6,3 \pm 9$ mmHg) y en conjunto ($6,1 \pm 8,7$ mmHg, $p < 0,5$) comparado con placebo para cada grupo; y la PADs a dosis de 2 mg/Kg ($7,5 \pm 9$ mmHg) (con una $p = 0,17$ en relación al grupo placebo). El promedio de la reducción de la presión arterial en posición de pie fue: 0 mmHg, 3,9 mmHg, 7,1 mmHg y 6,7 mmHg para placebo, metoprolol LP 0,2, 1 y 2 mg/Kg respectivamente (tabla 1).

El 46% (IC 95% de 37% - 55%) de los pacientes tratados con metoprolol LP se consideraron como respondedores (considerando como respuesta alcanzar una PAS y una PAD < P95). En el EA se comprobó que, en general, el metoprolol LP fue bien tolerado basándose en una suspensión del tratamiento del 5% en las 52 semanas de estudio. Aproximadamente el 60% de los pacientes recibieron dosis de metoprolol LP entre 12 - 100mg.

Conclusión: en la población estudiada de 6-16 años, el metoprolol disminuye la PAS comparado con placebo, consiguiéndose en la mitad de ellos unas cifras de PAS por debajo del P95 y manteniendo dicho efecto durante el año de seguimiento del estudio. No obstante, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre dosis administrada e intensidad del efecto hipotensor.

Conflicto de intereses: los autores son miembros del "Toprol XL Pediatric Hypertension Investigators". Toprol XL (succinato de metoprolol) es una marca registrada de Astra Zeneca.

Fuente de financiación: laboratorio Astra Zeneca.

Comentario crítico:

Justificación: el metoprolol fue incluido en 2004 por la Academia Americana de Pediatría¹ como alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes (como muchos medicamentos esponsorizados por la industria farmaceutica para intentar sustituir fármacos más antiguos y baratos, en este caso el propanonol); sin embargo no existían ensayos clínicos que avalaran su utilización en este grupo de edad. Klein² en 1990, Rutan³ en 1993 y Chen en 1995⁴ publicaron - de manera separada - ensayos comparando atenolol versus metoprolol, en pacientes mayores de 18 años, tomando en cuenta los efectos a largo plazo, consecuencia de la presión arterial elevada; en este contexto resulta pertinente la realización de un ensayo clínico con metoprolol para determinar su efecto en la edad pediátrica.

Validez o rigor científico: el ECC no describe cómo se ha llevado a cabo el método de aleatorización ni el de cegamiento. En relación con el número de pacientes, del total de sujetos aleatorizados (144), 140 fueron incluidos en el análisis de eficacia; se realizó análisis por intención de tratar. No obstante, debido a la presentación de resultados en forma de variables continuas, no ha sido posible "traducirlos" a parámetros clínicos para expresarlos como número necesario de pacientes a tratar.

Interés o pertinencia clínica: un dato a tener en cuenta es que en este estudio no se compara el metoprolol con el tratamiento de primera elección para la hipertensión arterial que son las tiazidas, ni tampoco con otros betabloqueantes de uso habitual en la hipertensión. La comparación se realiza contra placebo, por lo cual cualquier hipotensor presumiblemente va a obtener resultados.

Aplicabilidad en la práctica clínica: teniendo en cuenta los resultados intermedios presentados, no definiendo resultados globales de salud el metoprolol LP tendría un papel limitado en el control de la hipertensión infantil. El pediatra debe preguntarse qué importancia o repercusión clínica real puede tener en su paciente una disminución de 7mm de Hg de PASs. Los resultados del presente estudio, dadas las limitaciones metodológicas del mismo, no contribuyen a cambiar los actuales protocolos de tratamiento de la hipertensión arterial. Es necesario la realización de más ensayos clínicos – con mayor validez metodológica – para poder valorar la utilidad del metoprolol en pediatría. Igualmente sería importante la comparación de la eficacia hipotensora del metoprolol con otros betabloqueantes u otros fármacos hipotensores en lugar de compararlo únicamente con placebo.

Bibliografía:

- 1.- The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114;555-76.
- 2.- Klein G, Berger J, Olsson G, Menzel T. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension *J. Clin. Pharmacol.* 1990;30; 72-7.
- 3.- Rutan GH, Feig PU, May S, Kriegman AG, Brady EM. A comparison of once-daily atenolol and metoprolol using office and ambulatory blood pressure monitoring *J. Clin. Pharmacol.* 1993;33;418-26.
- 4.- Chen MF, Yang CY, Chen WJ, Lee CM, Wu CC, Liao CS, et al. A Double-Blind Comparison of Once-Daily Metoprolol Controlled-Release and Atenolol in the Treatment of Chinese Patients with Mild to Moderate Hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1995;9:401-6.

| | PAS | | | PAD | | |
|-----------------|-----------------------|-------------|---------------------|-----------------------|------------|---------------------|
| | Disminución (en mmHg) | IC 95% | Nivel significación | Disminución (en mmHg) | IC 95% | Nivel significación |
| Placebo | -1,9 | -5,5, 1,8 | - | -2,1 | -5,7, -1,5 | - |
| 0,2 mg/kg | -5,2 | -7,7, -2,6 | 0,145 | -3,1 | -5,7, 0,5 | 0,655 |
| 1 mg/kg | -7,7 | -11,3, -4,0 | 0,027 | -4,9 | -8,6, -1,3 | 0,280 |
| 2 mg/kg | -6,3 | -8,7, -3,8 | 0,049 | -7,5 | -10, -5 | 0,017 |
| Todas las dosis | -6,1 | -7,7, -4,5 | 0,035 | -5,3 | -6,9, -3,7 | 0,119 |

IC 95%: intervalo de confianza del 95%