

Efectos cardioprotectores de implantes subcutáneos de liberación crónica de carvedilol en ratas espontáneamente hipertensas

Cardioprotective Effects of Chronic Release Formulations of Subcutaneous Implants of Carvedilol in Spontaneously Hypertensive Rats

MIGUEL ÁNGEL ALLO^{1,2}, YANINA SANTANDER PLANTAMURA^{1,2}, EZEQUIEL BERNABEU^{2,3}, ELIANA BIN⁴, MARCELA MORETTON^{2,3}, ANDREA CARRANZA¹, DIEGO CHIAPPETTA^{2,3}, CHRISTIAN HÖCHT^{1,2}

RESUMEN

Introducción: En nuestro laboratorio hemos desarrollado implantes subcutáneos de carvedilol capaces de mantener niveles plasmáticos sostenidos del β -bloqueante durante 3 semanas.

Objetivo: Evaluación de la liberación in vivo y la eficacia cardioprotectora de implantes subcutáneos de carvedilol desarrollados con poliepsilon-caprolactona (PCL) y Soluplus (SP) en ratas espontáneamente hipertensas (REH).

Materiales y métodos: Se utilizaron 12 REH macho (250-300 g), a las cuales se colocó un implante subcutáneo cada 3 semanas de PCL: SP 100:50 mg (control, n = 6) o carvedilol: PCL:SP (100mg:100mg:50mg) (carvedilol, n = 6). Se evaluó el perfil plasmático y el efecto sobre la presión arterial sistólica (PAS) durante 62 días. Al final del tratamiento, se realizaron determinaciones ecocardiográficas y la medición de la PAS y la presión arterial media (PAM) directas.

Resultados: El grupo que recibió el implante conteniendo 100 mg de carvedilol presentó concentraciones plasmáticas del fármaco en el rango de 100- 500 ng/mL a lo largo de 62 días de tratamiento, luego del cual la PAS fue 20 mmHg menor que en el grupo control (217 ± 3 mmHg vs. 237 ± 6 mmHg; $p < 0,05$). Las PAS y PAM directas fueron significativamente menores del grupo tratado que en el control. El implante de carvedilol 100 mg redujo la variabilidad de la presión arterial (VPA) de corto plazo en comparación con el control. Parámetros ecocardiográficos como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento, y relación E/A fueron significativamente mayores en las ratas tratadas. El peso del VI fue menor en las ratas que recibieron el implante con carvedilol.

Conclusión: Los implantes conteniendo CAR/PCL/SP (100:100:50) mg aportan niveles plasmáticos terapéuticos de carvedilol y estables durante el transcurso del tratamiento, los cuales se correlacionan con una disminución significativa y sostenida de los valores de PA indirecta. El tratamiento con los implantes de carvedilol logró atenuar los valores de PA directa y su variabilidad en las REH. Se demostró que el tratamiento con los implantes ejerció un efecto cardioprotector evidenciado en el ecocardiograma y por una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda.

Palabras claves: Carvedilol - Implantes subcutáneos - Presión arterial - Ecocardiografía

ABSTRACT

Background: In our laboratory, we have developed subcutaneous implants of carvedilol capable of maintaining stable concentrations of the β -blocker during 3 weeks.

Objective: The aim of this study was to evaluate the in vivo release and the cardioprotective efficacy of subcutaneous implants of carvedilol developed with poly-epsilon-caprolactone (PCL) and Soluplus (SP) polymers in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Methods: Twelve spontaneously hypertensive male rats (250-300 g) underwent placement of subcutaneous implant of PCL:SP 100:50 mg (control group, n=6) or carvedilol:PCL:SP (100mg:100mg:50mg) (carvedilol group, n=6), every 3 weeks. The plasma profile of each implant and its effect on systolic blood pressure (SBP) was evaluated for 62 days. At the end of treatment, echocardiographic parameters were determined, and direct SBP and direct mean arterial pressure (MAP) were measured.

Results: The group that received the implant containing 100 mg of carvedilol presented plasma concentrations of the drug in the range of 100- 500 ng/mL throughout 62 days of treatment, after which the SBP was 20 mmHg lower than in the control group (217 ± 3 mm Hg vs. 237 ± 6 mm Hg; $p < 0.05$). Direct SBP and MAP were significantly lower in the treated group than in the control group. The implant loaded with carvedilol 100 mg reduced short-term blood pressure variability (BPV) in SHR compared with the control group. Echocardiographic parameters as left ventricular ejection fraction (LVEF), shortening fraction

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:36-42-. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20478>

Recibido: 21/10/2021 - Aceptado: 07/01/2022

Dirección para separatas: Miguel Ángel Allo - Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica- Universidad de Buenos Aires - Junín 956, (C1113AAD) Buenos Aires, Argentina - Tel: + (54-11)-4964-8265 - Fax: + (54-11)-4508-3645 - E-mail: miguelblues89@hotmail.com

Fuente de Financiamiento: Programación UBACyT 2020 (20020190100216BA), Secretaría de Ciencia y Técnica, Universidad de Buenos Aires.

Este trabajo obtuvo el Premio Braun Menéndez en Ciencias Básicas 2021

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología, Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Buenos Aires, Argentina.

³ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Universidad de Buenos Aires - CONICET, Facultad de Medicina, Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA), Buenos Aires, Argentina.

and E/A ratio were significantly greater in treated rats. Left ventricular weight was lower in the rats with carvedilol implant.

Conclusion: Implants containing CAR/PCL/SP (100:100:50) mg provide therapeutic and stable plasma levels of carvedilol during treatment, which correlate with a significant and sustained decrease in indirect BP values. Treatment with carvedilol implants attenuated direct BP values and blood pressure variability in SHR. Treatment with implant produced cardioprotective effects evidenced in the echocardiogram by a reduction in left ventricular hypertrophy.

Key words: Carvedilol - Subcutaneous implants - Blood pressure - Echocardiography

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) representa la principal causa de muerte en el mundo, y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (1) La prevención de eventos cardiovasculares asociados a la HTA no solo requiere de la reducción efectiva de la presión arterial (PA) periférica o braquial, sino también de la atenuación de la PA central y la variabilidad de la presión arterial (VPA) a lo largo de las 24 horas. (2-5) Así, resulta esencial que la terapia antihipertensiva asegure un control persistente de la PA durante todo el día, de modo tal de atenuar el incremento matinal de la misma. (6)

La actualización de las últimas guías clínicas internacionales en el manejo de la HTA ha dejado de recomendar el tratamiento con β -bloqueantes en la HTA no complicada. (7) Sin embargo, los β -bloqueantes representan un grupo terapéutico heterogéneo que incluye agentes de tercera generación que presentan un mejor perfil hemodinámico y metabólico en comparación con β -bloqueantes convencionales, como el atenolol. (8) Entre ellos, el carvedilol se destaca por ser un β -bloqueante no cardioselectivo, con acción vasodilatadora secundaria al bloqueo α 1-adrenérgico y acciones pleiotrópicas adicionales, como el efecto antioxidante, antiinflamatorio y antiapoptótico. (9)

Una limitación del carvedilol en el tratamiento de la HTA es su baja biodisponibilidad oral y la rápida eliminación sistémica, características que atentan contra la reducción sostenida de la PA y la VPA. En este contexto, el carvedilol sufre un extenso efecto de primer paso luego de su administración oral que resulta en una limitada biodisponibilidad oral (25%) y una vida media de eliminación de solo 2 horas. (10)

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se han desarrollado diferentes formulaciones de carvedilol con la finalidad de incrementar la biodisponibilidad y prolongar la permanencia del β -bloqueante en el organismo, entre ellas las nanopartículas de carvedilol utilizando quitosán o el polímero Eudragit® RS100. (11,12) Si bien estas formulaciones han optimizado el perfil farmacocinético del carvedilol, su impacto sobre el control de las variables hemodinámicas y la prevención del daño de órgano blanco no ha sido evaluado. (11,12) En un trabajo previo, hemos desarrollado y evaluado implantes subcutáneos de carvedilol que incluyeron diferentes proporciones de los polímeros SoluPlus (SP) y poliépsilon caprolactona (PCL). La evaluación farmacocinética-farmacodinámica de estas formulaciones ha establecido que los implantes que incluyen una alta proporción de SoluPlus aportan niveles sostenidos de carvedilol que aseguran una reducción

constante de la presión arterial sistólica (PAS) de ratas espontáneamente hipertensas (REH) durante al menos 2 semanas. (13)

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la liberación in vivo y la eficacia cardioprotectora de un implante subcutáneo de carvedilol desarrollado con los polímeros PCL y SP en REH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Implantes subcutáneos de carvedilol

Se prepararon implantes subcutáneos de PCL: SP 100:50 mg sin carga o con la inclusión de 100 mg de carvedilol mediante el método de compresión/fusión en molde. En la preparación de los implantes cargados con carvedilol, los polímeros y el fármaco en polvo fueron mezclados en diferentes relaciones de peso, se colocaron en un molde de acero inoxidable (diámetro 11 mm) para ser firmemente comprimidos con un punzón, calentados en un horno precalentado (70 °C, 1 hora) y comprimidos (0,713 kg/cm²) durante todo el tratamiento térmico. Los moldes fueron enfriados (4 °C, 30 minutos) y finalmente las muestras se removieron para obtener implantes con forma de disco (diámetro 11 mm).

Animales

Se emplearon 12 REH macho (250-300 g) que fueron entrenadas durante 2 semanas para la medición de la presión arterial sistólica por el método indirecto de *tail-cuff* de acuerdo a trabajos previos. (14) Se estimó la PAS basal durante 3 días y se colocó, bajo anestesia con ketamina/xilacina intraperitoneal 75/10 mg/kg, por debajo de la piel en la zona posterior de la base del cuello, un implante control con PCL:SP 100:50 mg (n = 6) o un implante de PCL 100:50 mg cargado con 100 mg de carvedilol (n = 6) cada 3 semanas.

A lo largo de un seguimiento total de 62 días se realizó la determinación periódica de la PAS indirecta y la extracción de 100 μ L de sangre venosa de la vena lateral de la cola para la cuantificación de niveles sanguíneos de carvedilol. La PAS indirecta fue registrada mediante el método no invasivo de *tail-cuff* usando un esfigmomanómetro acoplado a un polígrafo Grass 7C (Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA) según descrito en trabajos previos. Durante la medición, los animales fueron acondicionados en un cuarto termostático durante 60 min y colocados en un tubo especial de acrílico calentado a 37 ± 1 °C. La PAS indirecta fue calculada como el promedio de seis mediciones separadas durante el mismo día.

Los niveles plasmáticos de carvedilol se cuantificaron mediante la técnica de cromatografía líquida con

detección fluorométrica a través de un método analítico validado previamente en el laboratorio. (15)

En la última semana de tratamiento se realizaron mediciones ecocardiográficas con un ecógrafo marca Acuson Sequoia, modelo C512 equipado con un transductor de 7-14 MHz en ratas anestesiadas con mezcla ketamina/xilazina. Cumplidos los 2 meses de seguimiento, se canuló la arteria carótida y se conectó, 24 horas después, a un transductor de presión Spectramed P23XL (Spectramed, Oxnard, CA, USA), acoplado a un polígrafo Grass 79D (Grass Instruments, Quincy, MA, USA) y a un convertidor digital (Polyview, PVA 1, Grass-Astro Med, West Warwick, RI USA). Se obtuvieron registros de la PA durante 2 horas, que fueron analizados con el software Polyview 2.3 (Astro-Med, West Warwick, RI, USA) estimándose la PAS, PA diastólica (PAD) y PA media (PAM), que por su sitio de toma representa la PA central. La VPA de corto plazo fue determinada mediante el cálculo de la desviación estándar (DE) de registros de PAS de 3 minutos de duración. (14)

Finalizada la determinación de los parámetros hemodinámicos, los animales fueron sacrificados con guillotina extrayéndose el ventrículo izquierdo (VI) para la evaluación morfométrica del grado de hipertrofia mediante la estimación de la relación entre el peso del VI y el peso corporal utilizando una balanza de precisión. (14)

Análisis estadístico

La distribución normal de los datos y las variables del estudio

se comprobaron mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media (EEM). La comparación estadística entre los grupos de tratamiento fue realizada mediante ANOVA de una vía y la aplicación del método de Tukey como test a posteriori utilizando GraphPadPrism versión 8.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con los "Principios de cuidado de los animales de laboratorio" (publicación de NIH No. 85-3, Revisión de 1985) y fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (EXP-UBA N° 0037832/2019).

RESULTADOS

Los diferentes implantes de carvedilol desarrollados tenían forma de disco con diámetro aproximado de 11 mm. La colocación de los implantes de carvedilol por debajo de la piel en la zona posterior de la base del cuello fue exitosa en todos los casos sin evidenciarse signos de dolor ni cambios en el comportamiento en los animales durante el período de evaluación. En el grupo de REH con colocación del implante de carvedilol 100 mg cada 3 semanas se registraron niveles plasmáticos sostenidos del carvedilol a lo largo de 62 días de seguimiento en el rango de 100-500 ng/mL (Figura 1). La PAS indirecta fue significativamente inferior en el grupo con implante de carvedilol 100

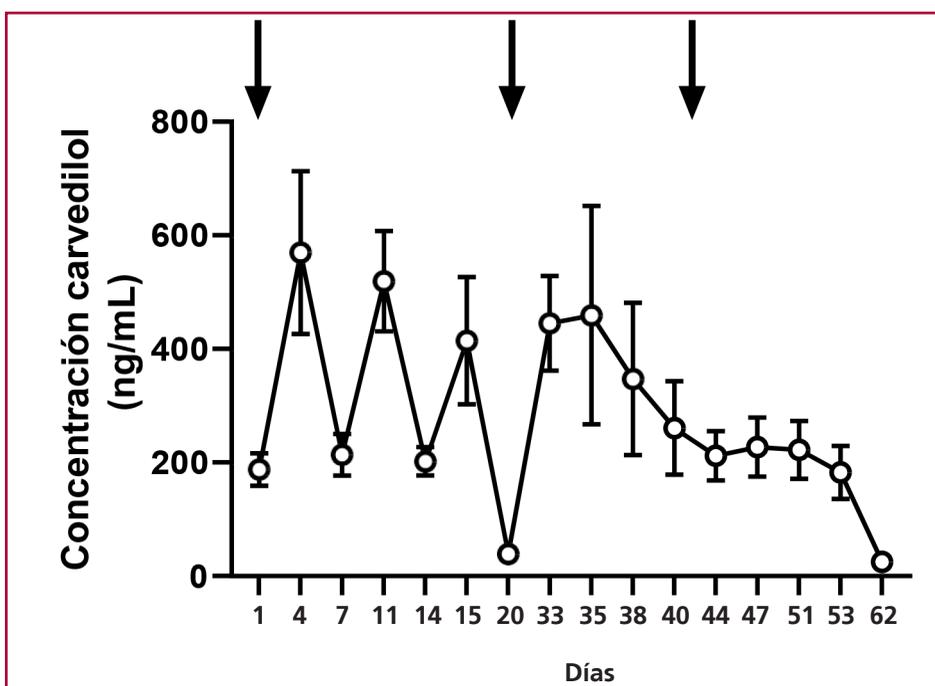


Fig.1. Niveles plasmáticos de carvedilol luego de la colocación del implante de carvedilol 100 mg en ratas REH. Cada punto representa la media \pm error estándar de la media.

Las flechas indican el momento de colocación del implante de carvedilol 100 mg

mg en comparación con REH controles con implante PCL: SP sin carga (Figura 2). Así, al final del seguimiento, la PAS fue 20 mmHg inferior en ratas REH con implante de carvedilol 100 mg respecto de aquellas asignadas al implante control (217 ± 3 mmHg vs. 237 ± 6 mmHg; $p < 0,05$).

La medición de la PA directa estableció una reducción significativa de la PAS y de la PAM en las REH con implante de carvedilol 100 mg en comparación con el grupo control (Tabla 1). No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la PAD entre ambos grupos experimentales (Tabla 1). El análisis de la DE del registro de la PA directa estableció que el implante de carvedilol 100 mg redujo la VPA de corto plazo en las REH en comparación con el implante control (Tabla 1).

El estudio ecocardiográfico reveló que el tratamiento con el implante subcutáneo de carvedilol 100 mg mejora la función sistólica y diastólica en las REH en comparación con el implante control. Específicamente, el grupo de animales tratados con el implante de carvedilol documentaron mayor fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y fracción de acortamiento que el

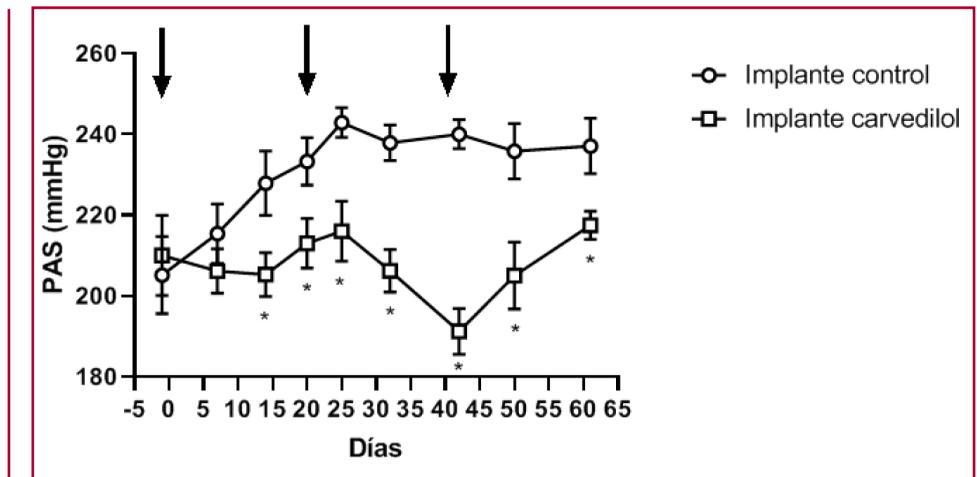
grupo REH control (Tabla 2). El implante subcutáneo de carvedilol se asoció además con una reducción del tiempo de relajación isovolumétrica y un incremento del índice E/A (Tabla 2). A su vez, las REH tratadas con el implante subcutáneo de carvedilol 100 mg durante 2 meses documentaron una reducción del índice de masa ventricular izquierda expresado como la relación peso del VI/peso corporal en comparación con el grupo control ($2,99 \pm 0,15$ mg/g vs. $3,40 \pm 0,05$ mg/g; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que el desarrollo de implantes subcutáneos de carvedilol 100 mg representa una estrategia efectiva para el mantenimiento de niveles estables del β -bloqueante en el largo plazo resultando en una reducción sostenida de la PAS periférica y central en REH, y aporta efectos cardioprotectores evidenciados por una mejoría de la función sistólica y diastólica.

La prevención efectiva del desarrollo del daño de órgano blanco asociado a la HTA requiere del control

Fig. 2. Cambio en la PAS indirecta de ratas REH luego de la colocación de implante control o implante carvedilol 100 mg



* $p < 0,001$ vs. implante control
 Las flechas indican el momento de colocación del implante.
 PAS: presión arterial sistólica

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos obtenidos durante la medición de la PA directa en REH con implante control o implante carvedilol 100 mg

	Implante Control (n = 6)	Implante carvedilol 100 mg (n = 6)	Valor p
PAS (mmHg)	176 ± 8	143 ± 11	$<0,05$
PAD (mmHg)	128 ± 7	111 ± 11	NS
PAM (mmHg)	131 ± 11	159 ± 6	$<0,05$
DE (mmHg)	$7,10 \pm 0,46$	$5,22 \pm 0,17$	$<0,05$

Los datos indican la media \pm error estándar de la media
 PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, DE: desviación estándar

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos de REH tratadas con implante control o implante carvedilol 100 mg

Parámetro ecocardiográfico	Implante control (n = 6)	Implante carvedilol 100 mg (n = 6)	Valor p
Espesor de la pared anterior en diástole (mm)	1,78 ± 0,05	1,86 ± 0,05	NS
Espesor de la pared anterior en sístole (mm)	2,55 ± 0,18	2,68 ± 0,12	NS
Espesor de la pared posterior en diástole (mm)	1,78 ± 0,11	1,84 ± 0,06	NS
Espesor de la pared posterior en sístole (mm)	2,38 ± 0,05	2,66 ± 0,09	NS
Tiempo de relajación isovolumétrica (mseg)	37,3 ± 1,5	32,1 ± 1,8	<0,05
Diámetro de fin de diástole (mm)	7,60 ± 0,30	7,96 ± 0,33	NS
Diámetro de fin de sístole (mm)	5,40 ± 0,34	5,00 ± 0,23	NS
Fracción de eyección (%)	63,9 ± 3,6	75,1 ± 1,6	<0,05
Fracción de acortamiento (%)	29,0 ± 2,4	37,2 ± 1,4	<0,05
Relación de velocidades E/A	0,76 ± 0,02	0,98 ± 0,04	<0,05

Los datos indican la media ± error estándar de la media

efectivo tanto de la PA central como de la variabilidad sin la generación de alteraciones metabólicas adversas. (8) La sobreactivación del sistema nervioso simpático cumple un papel central en el desarrollo y el mantenimiento de la HTA, por lo que la modulación de la actividad simpática exacerbada representa una meta importante del tratamiento. (16) Inclusive, el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático representa el principal mecanismo fisiopatológico involucrado en el incremento matutino de la PA. (17)

A pesar de la reconocida importancia del sistema nervioso simpático en el desarrollo de la hipertensión, los β -bloqueantes han dejado de recomendarse como tratamiento de primera línea debido a la evidencia de estudios clínicos que establecen un menor efecto cardioprotector como resultado de sus limitados efectos sobre la PA central y la VPA, y el desarrollo de efectos adversos metabólicos. (18- 20) Sin embargo, estas limitaciones son propias de los β -bloqueantes convencionales, en especial el atenolol, y no parecen ser extrapolables a β -bloqueantes vasodilatadores con acción pleiotrópica, como el carvedilol. (8, 21) Los resultados de estudios clínicos y evaluaciones realizadas en modelos experimentales de HTA han establecido que el tratamiento crónico con carvedilol es más efectivo que el atenolol en la reducción de la PA central y de la VPA, propiedades hemodinámicas que sugieren una mayor protección del daño de órgano blanco asociado a la HTA. (8)

A pesar del mejor perfil hemodinámico de carvedilol, una limitación de este β -bloqueante vasodilatador es su rápida eliminación sistémica que afecta su capacidad de mantener una reducción sostenida de la PA durante 24 horas. (9) Una medida clínica que cuantifica la cobertura terapéutica durante 24 horas aportada por un agente antihipertensivo es la razón valle:pico, que representa la relación entre el descenso máximo de la PA y la reducción de la misma antes de

la administración de la siguiente dosis. (6) Un mayor índice valle:pico indica una duración de acción más prolongada y asegura una cobertura terapéutica óptima durante las primeras horas de la mañana, período del día asociado con mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores. (6, 17)

Estudios clínicos comparativos han demostrado que agentes antihipertensivos con índice valle:pico de 0,9 aseguran una mayor atenuación del incremento matutino de la PA en comparación con aquellos con relación valle:pico en torno de 0,5. (22) En el caso del carvedilol, la razón valle:pico de las formulaciones comerciales de liberación inmediata como aquella de liberación extendida es inferior a 0,8. (6)

Teniendo en cuenta estas limitaciones, en nuestro laboratorio hemos desarrollado implantes subcutáneos de carvedilol mediante el método de compresión/fusión en molde con los polímeros PCL y SP, que representan dos de los principales excipientes utilizados en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada. (23,24) Dado que el PCL limita el acceso del medio acuoso circundante al interior del implante y enlentece la disolución del fármaco, por lo que disminuye la liberación del mismo, se ha evaluado el agregado de SP, un polímero anfílico que mejora la solubilidad y biodisponibilidad de numerosas drogas poco solubles. (24) Así, se ha logrado la obtención de un implante subcutáneo de PCL:SP 100:50 mg que contiene carvedilol 100 mg, que, implantado cada 3 semanas, permite el mantenimiento de niveles persistentes de carvedilol en el rango de 100-500 ng/mL.

La evaluación hemodinámica estableció que el implante subcutáneo de carvedilol fue efectivo en la reducción de la PAS periférica y central, además de la atenuación de la VPA de corto plazo, parámetros hemodinámicos que contribuyen al daño de órgano blanco asociado a la HTA. Estos hallazgos son similares

alos obtenidos en nuestro laboratorio de manera previa luego de la administración oral crónica de carvedilol en REH. (25) En otras palabras, el sostenimiento de niveles plasmáticos en el rango 100-500 ng/mL a lo largo del tiempo con la colocación de un implante subcutáneo de carvedilol 100 mg aporta beneficios hemodinámicos al menos equivalentes a la administración oral diaria crónica del β -bloqueante.

El implante subcutáneo de carvedilol generó además efectos cardioprotectores en las REH, evidenciados por una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y una mejoría de la función sistólica y diastólica en comparación con el grupo control. En estudios ecocardiográficos previos realizados en REH tratadas crónicamente con carvedilol no hemos documentado una mejoría de la función sistólica y diastólica en comparación con REH sin tratamiento. (25) Estos hallazgos sugerirían que el mantenimiento de niveles sostenidos de carvedilol a partir de implantes subcutáneos sería más beneficioso en el mantenimiento de la función sistólica y diastólica en REH en comparación con la administración oral intermitente.

CONCLUSIONES

El desarrollo de un implante subcutáneo de PCL:SP:carvedilol 100:50:100 mg permite mantener niveles plasmáticos sostenidos del β -bloqueante en el rango de 100-500 ng/mL y genera una reducción de la PAS periférica y central, además de la variabilidad de corto plazo. En comparación con el grupo control, el implante subcutáneo de carvedilol tuvo efecto cardioprotector, y previno la hipertrofia del ventrículo izquierdo con una mejoría de la función sistólica y diastólica en la REH.

Agradecimientos

Este trabajo fue respaldado por becas de la Secretaría de Ciencia y Técnica, Universidad de Buenos Aires, Argentina (Proyecto UBACyT 2020 20020190100216BA). Diego Chiappetta y Marcela Moretton son investigadores de carrera de CONICET.

Declaración de Conflictos de Intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018; 86 (Suppl 2): 1-53
2. Meredith PA. A chronotherapeutic approach to effective blood pressure management. *J Clin Hypertens* 2002;4(4 Suppl 1):15-9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.01035.x>
3. Su DF, Miao CY. Reduction of blood pressure variability: a new strategy for the treatment of hypertension. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26: 388-90. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.06.003>
4. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:537. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0537-1>

5. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, y cols. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability Teaching Course Proceedings. *Blood Press Monit* 2018;23:1-8. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000301>
6. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:777-87. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S17207>
7. McCormack T, Boffa RJ, Jones NR, Carville S, McManus RJ. The 2018 ESC/ESH hypertension guideline and the 2019 NICE hypertension guideline, how and why they differ. *Eur Heart J* 2019;40:3456-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz681>
8. Höcht C, Bertera FM, Del Mauro JS, Santander Plantamura Y, Taira CA, Polizio AH. What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension? *Curr Pharm Des* 2017;23:4658-77. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170608085109>
9. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007;25:731-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280127948>
10. El-Say KM, Hosny KM. Optimization of carvedilol solid lipid nanoparticles: An approach to control the release and enhance the oral bioavailability on rabbits. *PLoS One* 2018;13:e0203405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203405>
11. Sharma M, Sharma R, Jain DK, Saraf A. Enhancement of oral bioavailability of poorly water soluble carvedilol by chitosan nanoparticles: Optimization and pharmacokinetic study. *Int J Biol Macromol* 2019;135:246-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.162>
12. Lal Pal S, Jana U, Mohanta GP, Manna PK. Preparation and Physico-Chemical Characterization of Carvedilol-Eudragit® RS100 Nanoparticles. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2018;7:1436-51.
13. Allo MA, Boquete CM, Moretton MA, Parola L, Santander Plantamura Y, Bertera FM, Chiappetta DA, Höcht C. Desarrollo de implantes subcutáneos de liberación controlada de Carvedilol para la reducción sostenida de la presión arterial en modelos experimentales de hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:126-31. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i3.17472>
14. Del Mauro JS, Prince PD, Donato M, Fernandez Machulsky NH, Moretton MA, González GE, ET AL.. Effects of Carvedilol or Amlodipine on Target Organ Damage in L-Name Hypertensive Rats: Their Relationship with Blood Pressure Variability. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:227-40. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.02.007>
15. Wegmann M, Parola L, Bertera FM, Taira CA, Cagel M, Buontempo F, et al. Novel carvedilol paediatric nanomicelle formulation: in-vitro characterization and in-vivo evaluation. *J Pharm Pharmacol* 2017;69:544-53. <https://doi.org/10.1111/jphp.12605>
16. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:457-66. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.02.015>
17. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control* 2018;11:47-56. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S130277>
18. Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5>
19. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, Song JY, Qiu R, Li Q, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD008170. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled

trial. *Lancet* 2005;366: 895- 906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)

21. Del Pinto R, Ferri C, Parati G. Reduction of blood pressure variability: an additional protective cardiovascular effect of vasodilating beta-blockers? *J Hypertens* 2020;38:405- 7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002334>

22. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, Lacourciere Y, Williams B, Davidai G. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit* 2007;12:141-7. <https://doi.org/10.1097/MBP0b013e3280b10bbd>

23. Carcaboso AM, Chiappetta DA, Höcht C, Blake MG, Boccia MM, Baratti CM, Sosnik A. In vitro/in vivo characterization of melt-molded

gabapentin-loaded poly(epsilon-caprolactone) implants for sustained release in animal studies. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;70:666-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.05.031>

24. Linn M, Collnot EM, Djuric D, Hempel K, Fabian E, Kolter K, Lehr CM. Soluplus® as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo. *Eur J Pharm Sci* 2012;45:336-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.11.025>

25. Del Mauro JS, Prince PD, Allo MA, Santander Plantamura Y, Morettón MA, González GE, et al. AH, Donato M, Höcht C. Effects of third-generation β - blockers, atenolol or amlodipine on blood pressure variability and target organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2020;38:536-45. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002284>