



SUMARIO

Avances en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, parte II:
utilización de betabloqueadores 5

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Parte II: Utilización de betabloqueadores

Introducción

La utilización de betabloqueadores (BB) en la insuficiencia cardíaca (IC) sistólica ha sido defendida desde mediados de los 70 y numerosos ensayos clínicos en las dos pasadas décadas han encontrado beneficio en parámetros hemodinámicos y clínicos¹⁻⁹. Sin embargo no se había demostrado sin lugar a dudas que realmente consiguieran disminuir la mortalidad global de los pacientes (probablemente por falta de poder estadístico)¹⁰. En los últimos años, se han publicado resultados de varios ECC de adecuado tamaño que demuestran consistentemente una mejoría significativa en la mortalidad global de los pacientes con IC sistólica tratados con BB y ha motivado que, aunque persistan reticencias y como veremos, preguntas sin responder, los BB sean aceptados como parte del tratamiento estándar de la IC sistólica^{11,12}.

Justificación fisiopatológica

La disfunción sistólica activa precozmente el sistema simpático como mecanismo de compensación para estimular la contracción ventricular, y mantener el flujo a órganos "nobles" o centrales, mediante un aumento del gasto cardíaco y de la tensión arterial. Sin embargo, a largo plazo, conlleva una serie de hechos nocivos para corazón, riñón y vasos: 1) en primer lugar, el aumento de gasto aumenta la demanda de oxígeno del miocardio lo que deviene en isquemia miocárdica y aumento del estrés oxidativo; 2) la vasoconstricción arterial y venosa aumenta la pre y postcarga suponiendo un esfuerzo adicional en una bomba que falla; 3) los efectos directos de la noradrenalina sobre el miocito: hipertrofia y aumento de la muerte celular programada (apoptosis) por acumulación intracelular de calcio, convergen con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para producir cambios deletéreos en la geometría, masa y volumen, que resultan en una cámara menos contráctil y más dila-

tada (remodelación cardíaca). Como efectos adicionales: 4) taquicardia y desensibilización (disminución del número y actividad) de receptores beta1 lo que disminuye aún más la fuerza de contracción ventricular; 5) trastorno del transporte celular y homeostasis de sodio, potasio y calcio lo que origina un problema de descoordinación de la contracción del miocardio y que a su vez conlleva riesgo de arritmias que pueden contribuir a un aumento de la incidencia de muerte súbita; 6) activación directa del SRAA.

Además, la subsiguiente isquemia sobre este ventrículo dilatado, reduce aún más la contractilidad lo que aumenta la dilatación. Al final, sucesivos episodios de isquemia, muerte celular y dilatación compensadora, pueden resultar en infarto o fallo ventricular completo¹³⁻¹⁵.

Los betabloqueadores BB (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) han demostrado disminuir la mortalidad y otras variables en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y tratamiento estándar.

Para evitar una muerte en un año es necesario tratar con BB 14-26 pacientes (por 26-42 los IECA).

La utilización de BB en la ICC requiere unas precauciones y consideraciones prácticas que se detallan en este boletín.

Por el contrario, el bloqueo de la acción de las catecolaminas en miocardio mejora la función de los miocitos, disminuye la apoptosis, reduce el proceso de remodelación cardíaca y reduce el tamaño de las cámaras cardíacas y además podría frenar en parte la activación del SRAA y de la vasoconstricción. Un subestudio del ANZ Trial con ecocardiografía demuestra que carvedilol disminuye significativamente el volumen diastólico y sistólico final del ventrículo izquierdo y aumenta la fracción ventricular de eyección lo que expresa una reversión de la remodelación cardíaca¹⁶. Además, todos los estudios posteriores de gran tamaño coinciden en encontrar un aumento de la fracción de eyección ventricular en el grupo tratado con BB.

Se produce también un aumento del número y de la actividad de los receptores beta responsable de un aumento de la reserva inotrópica y de un aumento en la relación fuerza/frecuencia. El efecto bradicardizante mejoraría la relajación diastólica y disminuiría (junto con lo anterior) las necesidades de oxígeno del miocardio.

Todo esto, disminuiría la progresión de la enfermedad, mejoraría la función ventricular y la capacidad para el ejercicio y disminuiría las arritmias y las complicaciones isquémicas^{17,18}.

Evidencias a través de los ensayos clínicos

Podemos distinguir tres niveles de calidad y tamaño entre los más de 30 ECC publicados. Los demasiado pequeños para ser incluidos en esta revisión pero que han sido incluidos en las revisiones sistemáticas publicadas^{10,19-22}. Los de tamaño intermedio donde destacan el Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC trial)²³, el Australia/New Zealand Heart Failure Study (ANZ Trial)²⁴, el Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)²⁵ y el United States Carvedilol Heart Failure Program (USCHF)²⁶. Excepto el último, estos ensayos fueron incapaces de demostrar significación estadística en cuanto a las diferencias en mortalidad, aunque sí una clara tendencia a favor del tratamiento. Por último, los megaensayos que analizan como objetivo primario la mortalidad global de los pacientes y son los más recientemente publicados: El CIBIS II²⁷, el MERIT-HF²⁸, el COPERNI-

CUS²⁹ y el BEST³⁰. Los tres primeros interrumpidos prematuramente porque el beneficio con el tratamiento con BB era evidente y por tanto no resultaba ético mantener el grupo control. Hay otros ensayos en marcha como el CAPRICORN en pacientes con infarto, el COMET que comparan dos betabloqueadores y el CARMEN en pacientes asintomáticos. Los resultados de estos ensayos se detallan en la tabla 1.

Estos ECC y las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados sobre ellos, demuestran que los BB (bisoprolol, carvedilol y metoprolol precisamente, pero no bucindolol) pueden disminuir la mortalidad de los pacientes con IC sistólica alrededor de un 35%, disminuir el número de hospitalizaciones, mejorar la fracción de eyección y la función ventricular izquierda y disminuir la necesidad de trasplante. El descenso de la mortalidad es similar en pacientes con cardiopatía isquémica o sin ella³¹. Los efectos sobre la tolerancia al ejercicio son menos claros y contradictorios entre diferentes BB. También está demostrado que disminuye la muerte súbita. Este beneficio es añadido al tratamiento convencional que incluye IECAs. A los efectos beneficiosos de los BB se considera que contribuyen, el efecto antiarrítmico, antiisquémico, la disminución de la remodelación cardíaca y la resensibilización de receptores beta. Todo esto representa unos beneficios que se observan a medio-largo plazo. Para tener una idea de la magnitud del resultado se detallan en la tabla 1 el número de pacientes que hay que tratar para salvar una vida (NNT). Es pertinente recordar que esta cifra para los IECAs es de 26 o 74 (SOLVD según rama), 11 (AIRE) o 42 (SAVE)³².

Los megaensayos mencionados coinciden en estos resultados e incluso en la magnitud del beneficio excepto el BEST con bucindolol. Este ensayo, el más reciente, (Betablocker Evaluation of Survival Trial)³⁰ aleatoriza 2708 pacientes con IC clase III(92%)-IV(8%) y FE menor del 35% en tratamiento estándar a recibir bucindolol o placebo durante 3 años. El ensayo fue interrumpido a los dos años por falta de resultados positivos. Ninguna de las variables del estudio (mortalidad global, mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones) presentó diferencias significativas. Los autores explican esta discrepancia con los resultados del resto de BB evaluados, por dos causas: la actividad agonista parcial del bucindolol que originaría un estímulo simpático nocivo sobre el corazón y la actividad agonista inversa, demostrada en corazón aislado, que de-

Tabla 1. Principales ensayos clínicos con beta bloqueadores en la insuficiencia cardíaca crónica

Ensayo clínico	CIBIS 1994 ²⁵	MDC 1995 ²³	USCHF 1996 ²⁶	ANZ 1997 ²⁴	CIBIS-II 1999 ²⁷	MERIT-HF 1999 ²⁸	COPERNICUS 2001 ²⁹	BEST 2001 ³⁰
BB	bisoprolol	metoprolol	carvedilol	carvedilol	bisoprolol	Metoprolol	carvedilol	Bucindolol
Número pacientes	641	383	1094	415	2647	3991	2289	2708
Seguimiento medio (meses)	23	15	6.5	19	16	12	10.4	24
Severidad*	III; FE<40%	II-III FE<40%	I-IV FE<35%	II	III/IV FE<35%	II/III FE<40%	III/IV FE<25%	III-IV FE<35%
Mortalidad con placebo	20.9%	11.1%	7.8%	12.6%	228/1320 (17.3 %)	217/2001 (11.0 %)	190/1133 (16.7 %)	449/1354 (33%)
Mortalidad con beta bloqueante	16.6%	11.9%	3.2%	9.6%	156/1327 (11.8 %)	145/1990 (7.2 %)	130/1156 (11.2 %)	411/1354 (30%)
Reducción absoluta de riesgo	4.3%	-0.8%	4.6%	3%	5.5%	3.8%	5.5%	3%
NNT	-	-	22	-	18	26	14	-
Reducción del riesgo relativo: mortalidad total	20%	+7%	59%	24%	32 %	34.5 %	33 %	9%
RR (IC 95%)	0.8 (0.56-1.15) NS	1.07 (0.38-1.06) NS	0.41 (0.20-0.61)	0.76 (0.42-1.36) NS	0.66 (0.54-0.81)	0.65 (0.53-0.81)	0.67 (0.52-0.82)	0.9 (0.78-1.02) NS

* Clase funcional de la New York Heart Association.
NS: no significativo NNT: número de pacientes necesario tratar para evitar una muerte
RR: riesgo relativo IC: intervalo de confianza

vendría en un excesivo bloqueo beta-adrenérgico que sería desfavorable en los grados más graves de IC³⁰.

Selección de pacientes

Los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento con BB son aquellos con IC moderada o grave, estables y con disfunción sistólica (FE<40%) recibiendo tratamiento estándar (diurético, IECA, con o sin digoxina), y sin contraindicaciones (como enfermedades broncoespásticas, bradicardia sintomática o hipotensión). El objetivo es reducir la hospitalización y aumentar la supervivencia. No es habitual observar mejoría clínica hasta las 6-12 semanas.

Los sujetos con IC descompensada (marcada retención de líquidos, necesidad de tratamiento parenteral, hospitalización por progresión de la IC) presentan un mayor riesgo de deterioro por efecto del BB, por lo que la introducción de éste siempre debe esperar a que la situación se remonte y a que el paciente lleve cierto tiempo tomando la misma dosis de las otras medicaciones (un mes para el IECA y 2 semanas para el diurético). Los BB no juegan ningún papel en la terapia aguda de la IC.

Se desconoce el efecto en pacientes mayores de 75-80 años y con función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) más o menos preservada, ni en pacientes con IC grado I (asintomáticos), ni en pacientes con infarto, pues no había gran número de estos pacientes en los ensayos. El efecto de los BB (como ningún tratamiento en particular) tampoco ha sido evaluado en la IC diastólica aunque, es plausible suponer que, al existir un anormal llenado del ventrículo sería beneficioso el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca que permitiría un mejor llenado por alargamiento de la diástole, sobre todo en presencia de fibrilación auricular, por ejemplo, estenosis mitral e hipertrofia de VI (hipertensión arterial) y la mejoría en la relación fuerza/frecuencia.

Algunos autores consideran que sobre IC severa hay suficientes datos alentadores, pues en el CIBIS-I el más beneficiado fue el grupo con clase IV y, el COPERNICUS, ha demostrado que carvedilol disminuye la mortalidad en pacientes con IC de grado IV y, por otra parte, los beneficios sobre la mortalidad de los BB devendrían en un mayor efecto precisamente en estos pacientes con mortalidad elevada. En cambio, otros autores señalan, que la decisión

que implica la utilización de BB en la IC (mejoría a medio plazo a cambio de riesgos a corto plazo), tiene menos sentido en pacientes graves que, además, son los más proclives a presentar problemas con BB y, por otra parte, en ellos es infrecuente conseguir un periodo asintomático como exige la instauración del tratamiento con BB.

El CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodeling Mild Heart Failure Evaluation) pretende comparar BB frente a IECAs en fases muy precoces para valorar el efecto sobre la progresión de la IC. En este último aspecto, hay consensos que ya reconocen la pertinencia de la utilización de BB en fases precoces arguyendo (en base a los datos del MERIT) que, como los síntomas no se relacionan bien con la progresión, es aconsejable que se utilicen BB tanto en el tratamiento antihipertensivo (lo que supondría una notable, y aconsejable, modificación de la práctica habitual), como en la IC precoz para prevenir la progresión de la enfermedad¹².

Selección del BB

Los BB son un grupo variado de fármacos, existiendo diferencias entre unas moléculas y otras. Es recomendable usar sólo aquellas que disponen de datos en cada indicación. En el caso de la IC, estas moléculas serían carvedilol, metoprolol y bisoprolol. Es importante resaltar que, en España, todavía no está autorizada la indicación para todos los BB objeto de esta revisión, e incluso en el mercado no están disponibles presentaciones farmacéuticas adecuadas para una correcta escalada de dosis.

Una cuestión que permanece abierta es, si serían más beneficiosos unos BB frente a otros. La diferencia entre metoprolol y bisoprolol (selectivos) y carvedilol y bucindolol (no selectivos), además de esta selectividad sobre receptores beta cardíacos, está en que los segundos tienen efecto vasodilatador por efecto bloqueante alfa1. Se desconoce la relevancia clínica de las propiedades antioxidantes atribuidas al carvedilol.

Se ha sugerido que los agentes no selectivos tendrían un mayor beneficio sobre mortalidad, una mayor incidencia de hipotensión y un menor efecto sobre la tolerancia al ejercicio que los selectivos. En algunos estudios, se ha visto que carvedilol tendría más efecto que metoprolol en mejorar la función ventricular izquierda^{33,34} aun-

Tabla 2. Dosis y pautas de aumento de beta bloqueantes en los grandes ensayos clínicos
(Modificada de cita 37)

BB	Dosis inicial (mg)	Escalada semanal de dosis: dosis diaria total (mg)										Dosis objetivo (mg)
		1	2	3	4	5	6	7	8-11	12-15		
Metoprolol (MDC trial) ²³	5	10	15	20	50	75	100	150	NA	NA	100-150	
Metoprolol (MERIT-HF) ²⁸	12.5-25	NA	50	NA	100	NA	200	NA	NA	NA	200	
Carvedilol (USCHF ²⁶ , COPERNICUS ²⁹)	3.125	6.25	NA	12.5	NA	25	NA	50	NA	NA	50	
Bisoprolol (CIBIS-II) ²⁷	1.25	1.25	2.5	3.75	5	NA	NA	NA	7.5	10	10	

NA: No aumento de dosis

que el único ECC aleatorizado comparativo entre carvedilol y metoprolol disponible hasta ahora, no encuentra diferencias significativas en cuanto mejoría de la función ventricular izquierda, los síntomas, la capacidad funcional y otras variables referidas al estrés oxidativo³⁵.

El metaanálisis de Bonet y cols³¹ señala también en sus resultados, que la reducción global en la mortalidad es mayor con BB no selectivos (con efecto vasodilatador, alfabloqueante) que con los selectivos (sin efecto vasodilatador) (45% vs 27%; p=0.007). Sin embargo, éste metaanálisis incluye los grandes ensayos hasta el CIBIS-II, es decir no incluye el MERIT-HF (positivo) con metoprolol y 3900 pacientes, tampoco el BEST (negativo) con bucindolol (ambos ensayos en contra de sus conclusiones) y, en nuestra opinión, los resultados del programa americano con carvedilol²⁶ pueden haber influido excesivamente en este hallazgo.

En cuanto a la tolerancia al ejercicio los resultados no son concluyentes y, a veces, contradictorios, según el BB utilizado. No han demostrado mejoría en los ensayos con carvedilol y bucindolol pero sí en el MDC y en el MERIT-HF con metoprolol (significativo para duración de ejercicio máximo) y en CIBIS-II con bisoprolol. Se ha sugerido pues, que los agentes selectivos mejorarían la tolerancia al ejercicio y los no selectivos no. Quizá, la diferencia estriba en que los no selectivos producen un bloqueo más profundo de receptores beta1 y beta2. Sin embargo, tanto en el MDC (metoprolol) como en el USP (carvedilol) hubo mejoría en la calidad de vida medida por los enfermos y por los investigadores.

En nuestra opinión, la única manera de conocer a ciencia cierta si hay ventajas importantes entre BB, es mediante la comparación directa entre los dos tipos de BB en un ECC de adecuado tamaño como el COMET (carvedilol vs metoprolol) que compara el efecto sobre mortalidad de ambos BB en pacientes con IC clase II-III y que está actualmente en marcha.

Tras la publicación del BEST con bucindolol hay serias prevenciones a utilizar betabloqueadores con actividad agonista parcial (efecto simpaticomimético intrínseco) o con efecto agonista inverso.

Iniciación y mantenimiento del tratamiento

La utilización de BB debe verse como una inversión para obtener beneficios a medio y largo plazo a cambio de

un riesgo de efectos adversos a corto plazo³⁶: empeoramiento de la IC, bradiarritmias, prolongación de la conducción intraventricular, hipotensión (mayor con carvedilol; aunque se crea tolerancia en tratamiento continuado, sobre todo si se emplean bajas y muy progresivas dosis), empeoramiento de la función renal (hay indicios, en nuestra opinión insuficientes, de que quizá con carvedilol no, pues parece mejorar la hemodinámica renal).

La mayoría de los efectos indeseables encontrados en los ECC se presentan en fases precoces y en buena parte, disminuyen con el tiempo. Aún así, en el metaanálisis de Avenzum¹⁰ se encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de placebo en mareos (16.2% vs 7.5% de placebo), hipotensión (4.7% vs 1.7%) bradicardia (5.1% vs 0.6%) y fatiga (9% vs 2.6%). Sin embargo, en el MERIT²⁸ la tensión arterial descendió más en el grupo placebo que en el grupo tratado lo que los autores atribuyen a una mejoría del gasto cardíaco con BB. Esta discrepancia puede deberse también a un predominio de ensayos con carvedilol en el metaanálisis de Avenzum

Estos riesgos a corto plazo pueden ser minimizados comenzando con dosis muy bajas (3.125 mg carvedilol/12 h; 1.25 mg bisoprolol/24 h; 12.5 mg metoprolol retard/24 h). La dosis inicial debe tomarse bajo supervisión, esperando al menos una hora para comprobar que no aparece hipotensión marcada. Posteriormente, se realizará una lenta y cuidadosa escalada de las dosis (cada 2-4 semanas; véase tabla 2), únicamente si se ha tolerado la dosis anterior (no debe elevarse si la frecuencia cardíaca es menor de 55 lpm o la TA sistólica es menor de 85 mmHg) hasta alcanzar las dosis utilizadas en los ensayos clínicos (25 mg carvedilol/12 h; 10 mg bisoprolol/24 h; 200 mg metoprolol/24 h). Es necesaria una correcta supervisión del estado del enfermo en los primeros meses, para descartar la aparición de hipotensión, bradicardia, bloqueos AV, retención de líquidos o un empeoramiento en la IC. En los ECC mencionados, la mayoría de los enfermos podía alcanzar dosis óptimas de BB y mantenerse en ella sin problemas.

Si hay una descompensación leve-moderada de la IC, se debe mantener el BB y optimizar la dosis del diurético o del IECA. Por el contrario, los BB no juegan ningún papel en el tratamiento de una descompensación aguda grave; si requiere hospitalización, es preferible suspenderlos o bajar la dosis hasta que se haya estabilizado.

En la tabla 2 se recogen las pautas de dosificación empleadas en los ensayos más importantes y que pueden servir de guía para su utilización en la práctica.

Referencias bibliográficas

1.- Br Heart J 1975;37:1022-36; 2.- Lancet 1979;1:1374-6; 3.- J Am Coll Cardiol 1994;24:1310-20; 4.- J Am Coll Cardiol 1994;23:943-50; 5.- Circulation 1991;84:2426-41; 6.- Circulation 1994;89:1632-42; 7.- J Am Coll Cardiol 1995;25:1225-31; 8.- J Am Coll Cardiol 1994;24:1678-87; 9.- Circulation 1995;92:1499-506; 10.- Can J Cardiol 1998;14:1045-53; 11.- Infor Ter del Sist Nac de Sal 2000;24:92-105; 12.- Am J Cardiol 1999; 83 (suppl 2A):1A-38A.; 13.- Circulation 1990;82 (suppl 1):12-25; 14.- Am J Cardiol 1997;80 :15L-25L.; 15.- Adv Exp Med Biol 1997;430:257-266.; 16.- J Am Coll Cardiol 1997;29:1060-6.; 17.- Am Heart J 2000; 139:511-21; 18.- Arch of Intern Med 2000;160:1237-47; 19.- Am J Cardiol 1996;77:1247-50; 20.- J Am Coll Cardiol 1997;30:27-34.;

21.- Eur Heart J 1997;18:560-565. ; 22.- Circulation 1998;98:1184-1191; 23.- Lancet 1993;342:1441-6.; 24.- Lancet 1997;349:375-80; 25.- Circulation 1994;90:1765-73.; 26.- N Engl J Med 1996;334:1349-55; 27.- Lancet 1999;353:9-13; 28.- Lancet 1999;353:2001-2007. ; 29.- N Engl J Med 2001; 344:1651-58; 30.- N Engl J Med 2001; 344:1659-67; 31.- Arch Intern Med 2000;160:621-7; 32.- BMJ 1999;318:824-25; 33.- Eur Heart J 1998;19 (suppl):307; 34.- J Am Coll Cardiol 1999;33:1926-34.; 35.- Circulation 1999; 99:2645-51; 36.- Austral Prescrib 2000;23:120-123. 37.- Br Med J 2000;320:495-497