

# BETABLOQUEANTES: ¿Deberían incluirse en el esquema básico de tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca?

Pablo Lionel Pozzer, Héctor Rodolfo Salazar  
Dra. María Laura Fariña Núñez, Dr. Esteban Daniel Villegas

## Introducción

Tradicionalmente los betabloqueantes han sido rechazados en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a su efecto inotrópico negativo. Sin embargo, en los últimos años ha habido considerable interés en su uso, debido a que tales drogas pueden prevenir los efectos adversos de la estimulación simpática sobre el corazón<sup>(1)</sup>. Esto encuentra su fundamento en que la activación del sistema nervioso simpático es, junto con la activación del eje renina-angiotensina, una de las anomalías fisiopatológicas cardinales de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Cuanto más severa es la insuficiencia cardíaca, mayores son las concentraciones de catecolaminas circulantes y peor es el pronóstico. En modelos experimentales se ha observado que la activación simpática desempeña un importante papel en la progresión de la insuficiencia cardíaca y que la administración de betabloqueantes retarda dicha progresión<sup>(2)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es revisar en la bibliografía actual la evidencia existente sobre la utilidad de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca.

## Métodos

Para la realización de este trabajo se ha utilizado la base de datos MEDLINE a través del buscador PUBMED, seleccionándose artículos originales de las revistas New England Journal of Medicine, Circulation, Annals of Internal Medicine, The Lancet, Journal of Cardiac Failure, CHEST. Las palabras claves utilizadas son las siguientes: Betablockers, Heart Failure, Carvedilol, Bucindol, Metoprolol, Bisoprolol.

## Desarrollo

Los betabloqueantes fueron sugeridos por primera vez para el tratamiento de la IC en 1975 por un grupo sueco<sup>(3)</sup>. Los resultados de grandes estudios clínicos subsecuentes mostraron que el carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol reducen la mortalidad cuando se adhieren a la terapia convencional que incluye inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos, en pacientes con disfunción sistólica. Así un metanálisis publicado por Lechat que combinó los resultados de 18 estudios incluyendo un total 3023 pacientes, mostró reducciones significativas en el riesgo de muerte y riesgo combinado de muerte y hospitalización, a pesar que estos

estudios en su mayoría no tenían a la mortalidad como punto final primordial<sup>(1)</sup>

El primer reporte publicado por Packer et al. del U.S. Carvedilol, que enroló pacientes con IC de origen isquémico y por miocardiopatía dilatada en clase funcional II, III y IV de la NYHA, arrojó un resultado tan impactante como del 65 % en la reducción del riesgo de muerte por IC progresiva y muerte súbita al comparar un grupo tratado con carvedilol con un grupo placebo. No obstante, este resultado encuentra limitaciones ya que el número de pacientes fue pequeño y se registraron pocas muertes durante un periodo de seguimiento relativamente corto de algo mas de seis meses<sup>(4)</sup>.

El estudio COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial) que incluyó 2289 pacientes con síntomas de IC de clase funcional III y IV de la NYHA, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 25 %, además de estar recibiendo diuréticos e IECAS, ha establecido que los pacientes con fallo cardíaco avanzado pueden beneficiarse sustancialmente del tratamiento con drogas betabloqueantes, evidenciado por una reducción del 35 % en el riesgo de muerte ( $p = 0,0014$ ), y una diferencia en el riesgo combinado de muerte u hospitalización de un 24 % respecto al grupo placebo ( $P$  menor de 0.001). Cabe destacar que este estudio fue detenido tempranamente sobre la base del hallazgo de un beneficio muy superior a favor del carvedilol. Las dosis utilizadas en este estudio incluyen 3,125 mg dos veces al día, luego 6,250 mg, 12,5 mg, y 25 mg también dos veces al día en forma gradual, según tolerabilidad<sup>(5)</sup>.

El mecanismo por el cual el carvedilol reduce la mortalidad entre los pacientes con IC resulta poco claro. Al igual que otros betabloqueantes, el carvedilol antagoniza los receptores beta 2, pero no todas las drogas que bloquean el receptor beta 2 tienen efecto favorable sobre la mortalidad o sobre el riesgo combinado de muerte u hospitalización cuando se administran a pacientes con fallo cardíaco avanzado. Al igual que el bucindolol, el carvedilol bloquea el receptor beta 2, pero a diferencia de este el carvedilol prolonga la vida en pacientes con síntomas severos<sup>(5)</sup>.

Por otro lado el carvedilol tiene propiedades auxiliares (bloqueo alfa-1 adrenérgico, actividad antioxidante, efecto antiendotelinas, inhibición de la apoptosis, y efecto anti-

isquémico) que pueden promover su capacidad de atenuar los efectos adversos del sistema nervioso simpático sobre la circulación. Estas acciones adicionales pueden ser particularmente importantes en la IC severa. Por lo tanto no debe asumirse que solamente por su propiedad betabloqueante, una droga pueda administrarse a pacientes con IC severa<sup>(5-6)</sup>.

En este contexto, el bucindolol, un betabloqueante no selectivo con posible actividad simpaticomimética intrínseca y débil actividad alfa 1 bloqueante, aún no cuenta con evidencia suficiente para su aplicación en pacientes con IC. El único estudio que lo comparó frente a placebo es el BEST (The Betablocker Evaluation of Survival Trial), el cual, a diferencia de los estudios que evaluaron otros betabloqueantes, no resultó en una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad por cualquier causa ( $P = 0,16$ ). Las dosis utilizadas fueron desde 3 mg a 50 mg dos veces al día. La falta de reducción significativa de la mortalidad en este estudio podría explicarse por un lado, por la inclusión de muchos pacientes de raza negra que responden menos al efecto benéfico de esta terapia y la inclusión de mayor cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada; y por otro lado, por la posibilidad de su actividad simpaticomimética intrínseca la cual puede tener efectos deletéreos en pacientes con fallo cardíaco severo. Sin embargo se hallaron resultados significativos en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en el aumento de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo<sup>(7)</sup>.

Un metanálisis publicado por Michael Domanksi et al., al extraer de la población del BEST un subgrupo que excluía a los pacientes negros, mayores de 80 años y a aquellos con IC más grave (establecida por hipotensión y/o bradicardia), encontró que la reducción en todas las causas de mortalidad y en las causas cardiovasculares de mortalidad fueron estadísticamente significativas a favor del bucindolol, al igual que el CIBIS II (Bisoprolol), el MERIT-HF (Metoprolol) y el COPERNICUS (Carvedilol)<sup>(8)</sup>.

En un metanálisis publicado por Brophy, se demuestra que los betabloqueantes tienen un gran efecto benéfico sobre la mortalidad (3,8 vidas salvadas por cada 100 pacientes tratados) y la morbilidad (4 hospitalizaciones menos cada 100 pacientes tratados) en pacientes estables con clase funcional II y III de la NYHA. Este beneficio es estadísticamente y clínicamente significativo y es obtenido con betabloqueantes selectivos y no selectivos<sup>(9)</sup>. El metoprolol (beta 1 bloqueante altamente selectivo) en dosis iniciales de 12,5 o 25 mg una vez al día y dosis objetivo de 200mg una

vez al día con incremento cada 2 semanas, ha demostrado ser efectivo para disminuir la mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC crónica de clases funcionales II y III de la NYHA y fracción de eyeción disminuida que recibían diuréticos e IECAS, según el estudio MERIT-HF<sup>(10)</sup>.

Sin embargo el ensayo COMET concluyó que el carvedilol es más efectivo que el metoprolol en reducir la mortalidad en pacientes en las mismas clases funcionales de la NYHA. Este estudio reclutó 3029 pacientes con IC, repartidos al azar en un grupo carvedilol y otro grupo metoprolol, y resultó en un riesgo relativo de 0,83 (intervalo de confianza del 95 %) con una P de 0,002 para cualquier causa de muerte<sup>(6)</sup>.

El bisoprolol (beta 1 bloqueante altamente selectivo) fue estudiado en el CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), en dosis ascendentes de 1,25 hasta 10 mg, el cual, en corcordancia con los resultados de los ensayos previamente citados, produce un decremento estadísticamente significativo en la mortalidad equivalente a un valor de P menor de 0.0001. También se extrae que es una droga que beneficia particularmente a los pacientes con clase funcional III e IC de causa isquémica. Además resulta significativa la reducción de la muerte súbita incluida entre las causas de muerte cardiovascular, al igual que sucede en el MERIT-HF con el metoprolol, otra droga beta 1 bloqueante selectiva. Se cree que esto es debido al efecto antiarrítmico o antifibrilatorio de ambos agentes<sup>(10-11)</sup>.

## Conclusión

Según la bibliografía consultada se pudo concluir que los betabloqueantes, en particular carvedilol, metoprolol y bisoprolol deben incluirse en el esquema terapéutico rutinario de los pacientes con IC de clase funcional II y III de la NYHA con disfunción sistólica adiconados a la terapia convencional (IECA y diuréticos) debido a la clara reducción en la mortalidad y en la hospitalización, a menos que exista alguna contraindicación específica a los betabloqueantes.

## Bibliografía

1. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel J. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. Circulation 1998;98:1184-91
2. Ortigasa Aso J, Melchor L, Alonso García A y Artaza Andrade M. Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol 1997;50:304-07
3. Constant J. A review of why and how we may use beta-blockers in congestive heart failure. Chest 1998; 113:800-08
4. Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (US-Carvedilol). N Engl J Med 1996;334:1349-55

5. Packer M, Coats A, Fowler M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure(COPERNICUS). *N Engl J Med* 2001;344:1651-8
6. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13
7. The BEST investigators. A trial of the betablockers bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-67
8. Domanski M, Steinrauf H, Massie B, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of betablocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Failure* 2003;9:354-63
9. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. Betablockers in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2001; 134:550-60
10. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-07
11. The CIBIS II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13