

# Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca: ¿deben incluirse siempre en la estrategia terapéutica? Argumentos a favor

Eduardo de Teresa

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario. Málaga.

*insuficiencia cardíaca/ mortalidad/ antagonistas beta adrenérgicos*

La insuficiencia cardíaca supone una creciente causa de mortalidad entre la población de edad avanzada. Las actuales estrategias de tratamiento han conseguido aumentar la supervivencia de estos pacientes, aunque la tasa de mortalidad sigue siendo muy alta. Está justificado, pues, cualquier intento de reducir esta elevada mortalidad. Los agentes bloqueantes betaadrenérgicos han demostrado mejorar el grado funcional y la función ventricular de los pacientes con insuficiencia cardíaca; su empleo en esta afección parece, pues, justificado a menos que se pudiese demostrar que aumentan la mortalidad. Los betabloqueantes reducen de hecho la mortalidad, como ha demostrado el reciente estudio del carvedilol. Estos agentes deberían incorporarse, en consecuencia, a los esquemas de manejo de la insuficiencia cardíaca.

## BETA-ADRENERGIC BLOCKERS IN HEART FAILURE: SHOULD THEY ALWAYS BE INCLUDED IN THE THERAPEUTIC STRATEGY? ARGUMENTS FOR

Congestive heart failure is an increasing cause of mortality among the aging population. The current management approaches have increased the survival of patients with congestive heart failure, although the mortality rate remains high. Thus, any effort to reduce mortality in this condition seems justified. Beta-adrenergic blocking agents have shown to improve functional class and the ventricular function of heart failure patients; the use of these agents should be considered in congestive heart failure patients unless an increase in mortality with betablockers can be demonstrated. In fact, beta-blockers reduce mortality, as the recent study of carvedilol has demonstrated. Therefore, beta adrenergic blocking agents should be incorporated into the strategies of management of patients with congestive heart failure.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 300-303)

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una entidad de incidencia creciente en el mundo occidental, a lo que sin duda contribuye el envejecimiento de la población. Pese a los numerosos esfuerzos por mejorar su pronóstico con diversas estrategias, su mortalidad sigue siendo muy elevada. Baste con decir que estudios como el SOLVD-tratamiento, que demostraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, consiguieron disminuirla al cabo de un seguimiento medio de 41,4 meses desde un 39,7% hasta un 35,2% lo que, en términos de prolongación de expectativa de vida, supone sólo algunos meses<sup>1</sup>. El

margen de reducción adicional es todavía amplio; por ello, todos los intentos de mejorar el tratamiento de estos pacientes están plenamente justificados.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA Y BETABLOQUEANTES: UNA ASOCIACIÓN ANTIGUA

Los primeros estudios que sugerían que la administración de betabloqueantes podía ser beneficiosa en la insuficiencia cardíaca datan de hace más de 20 años<sup>2</sup>. El que este tema se haya mantenido en el terreno de las grandes promesas por confirmar se ha debido posiblemente a múltiples razones, pero quizá sobre todo a que, a diferencia de lo sucedido con los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, no se ha dispuesto hasta hace muy poco de un estudio de mortalidad que demostrase que este parámetro, el más duro

Correspondencia: Dr. E. de Teresa.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario.  
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29010 Málaga.  
Correo electrónico: edeteresa@vuet.es

entre los objetivos finales duros de cualquier tipo de estudio, podía reducirse con un agente betabloqueante. De hecho, sólo dos estudios se habían planteado hasta hace poco un análisis serio y específico de la mortalidad: el estudio de metoprolol en miocardiopatía dilatada<sup>3</sup> y el estudio CIBIS, con bisoprolol<sup>4</sup>. Pero, independientemente del tema de la mortalidad, sobre el que volveremos en breve, el conjunto de los datos de estudios publicados demuestra, según un reciente metaanálisis<sup>5</sup>, que la administración de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca congestiva se traduce en una mejoría tanto del grado funcional (de 2,64 a 2,03 con betabloqueante y 2,51 con placebo;  $p$  respecto a betabloqueante  $< 0,0001$ ) como de la fracción de eyección (de 21,3 a 29,7 con betabloqueante y 23,4 con placebo;  $p$  frente a betabloqueante  $< 0,033$ ). Estos resultados no son sólo consecuencia de reunir estudios heterogéneos, puesto que también se demuestran en estudios individuales: *todos* los estudios clínicos de duración superior a un mes han demostrado reiteradamente un incremento de la fracción de eyección con betabloqueantes<sup>6-8</sup>. La publicación reciente de algunos de los estudios incluidos en el estudio global de mortalidad con carvedilol<sup>9</sup> no viene sino a confirmar estos extremos: en pacientes con insuficiencia cardíaca de grado moderado a severo el betabloqueante mejora el grado funcional de la New York Heart Association (NYHA) ( $p = 0,014$ ), la valoración global subjetiva del paciente ( $p = 0,002$ ) y la fracción de eyección ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>; en enfermos levemente sintomáticos previene la progresión de la insuficiencia cardíaca (riesgo relativo, 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 0,32-0,85)<sup>11</sup> y, por último, en pacientes con insuficiencia cardíaca de leve a moderada, el carvedilol mejora de forma dosis-dependiente la fracción de eyección ( $p < 0,001$  para la respuesta lineal a la dosis) y reduce la mortalidad (un 6,0%, un 6,7% y un 1,1% para dosis crecientes de carvedilol frente a un 15,5% en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ) disminuyendo, así mismo, el número de hospitalizaciones en alrededor de un 60%<sup>12</sup>. Todo ello no resulta sorprendente a la luz de la vigente teoría neurohumoral sobre la patogenia de la insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>. Ya de por sí, independientemente de su efecto sobre mortalidad –salvo que la aumentase– esta mejoría sintomática conseguida por los betabloqueantes sería suficiente como para justificar su inclusión como recurso terapéutico adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En resumen, de los numerosos estudios realizados hasta la fecha con betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca, quedan claros varios hechos:

1. El tratamiento juicioso con betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca de forma controlada, realizando una dosificación creciente de forma progresiva, es muy bien tolerado (superior al 90% en general<sup>7</sup> y con un 5,6% de intolerancia por efectos adversos en la fase abierta previa del estudio americano del carvedilol<sup>9</sup>).

2. La administración de betabloqueantes se traduce en una mejoría de la función ventricular y en una reducción del volumen cardíaco<sup>7</sup>. De hecho, ningún estudio con betabloqueantes de más de un mes de duración ha demostrado reducción o empeoramiento de la fracción de eyección<sup>8</sup>.

3. La administración de betabloqueantes se traduce en mejoría del grado funcional<sup>6</sup>, aunque existe más controversia sobre la mejoría de la capacidad de ejercicio. Este hecho puede ser debido a que, al reducir la frecuencia cardíaca máxima, reducen la capacidad de alcanzar una carga máxima de trabajo. La repercusión que tiene este hecho sobre la situación subjetiva u objetiva de los pacientes es discutible. Metra et al<sup>14</sup> han demostrado que la calidad de vida y la fracción de eyección guardan una mejor correlación con la duración del ejercicio submáximo que con el ejercicio máximo.

En conjunto, sólo dos de los casi 30 estudios realizados hasta la fecha con betabloqueantes han sido incapaces de demostrar beneficio claro<sup>15,16</sup>.

## ESTUDIOS DE MORTALIDAD

El primer estudio que se planteó de forma específica el análisis de una posible reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento con betabloqueantes fue el del metoprolol en miocardiopatía dilatada<sup>3</sup>, en el que se incluyeron 383 pacientes con fracción de eyección inferior a 0,40 y en grado funcional II-III de la NYHA. El objetivo primario incluía la mortalidad por cualquier causa más el deterioro hasta el punto de requerir trasplante cardíaco. Tras un seguimiento mínimo, hubo un 34% menos de acontecimientos en el grupo tratado con metoprolol; esta reducción se debió sobre todo a un menor número de pacientes que se consideró que requerían trasplante en el grupo tratado (2 frente a 19), pero en conjunto dicha reducción no alcanzó significación estadística ( $p = 0,058$ ).

El segundo estudio, el CIBIS<sup>4</sup> empleó un betabloqueante selectivo, el bisoprolol, en pacientes con insuficiencia cardíaca en grados sintomáticos III o IV de diversas etiologías, siendo el objetivo primario la mortalidad total. Aunque en el grupo total de 641 pacientes distribuidos entre bisoprolol y placebo no hubo diferencia significativa en mortalidad, sí la hubo entre los pacientes de ambos grupos sin antecedentes previos de infarto de miocardio (el 22,5% frente al 12% de mortalidad para placebo y bisoprolol, respectivamente;  $p = 0,01$ ). Los datos de este análisis de subgrupos hay que tomarlos con precaución, ya que son resultado de un análisis *post-hoc*, no predefinido al comienzo del estudio; de hecho, el número de pacientes con antecedentes de infarto fue significativamente superior en el grupo bisoprolol que en el placebo ( $p = 0,05$ ).

El tercero (y hasta la fecha de redactar estas líneas, el último) de los estudios de mortalidad fue el conjunto de estudios americanos con carvedilol<sup>9</sup>. Este estudio, que en realidad es un conjunto de ensayos menores en diferentes tipos de pacientes pero con el objetivo predefinido de analizar la mortalidad de forma conjunta, incluyó a 1.094 pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología y con fracción de eyección  $\leq 0,35$ . El comité independiente de seguridad aconsejó que el estudio se suspendiera precozmente tras encontrar, en un análisis intermedio, que la mortalidad de los pacientes tratados con carvedilol era un 65% inferior a la de los que tomaban placebo ( $p < 0,001$ ). La reducción de mortalidad fue similar para los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica o no isquémica.

En el congreso de la American Heart Association celebrado en noviembre de 1996 se presentaron dos interesantes metaanálisis sobre este tema. El primero<sup>17</sup> incluyó 21 estudios aleatorizados (7 con metoprolol, 2 con neбиволол, 1 con bisoprolol, 3 con bucindolol y 8 con carvedilol) y 3.216 pacientes. El cociente de probabilidad de muerte para los betabloqueantes fue de 0,7 (IC del 95%, 0,54-0,90), siendo esta reducción del 30% estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ). En el análisis de subgrupos, se aprecia una clara diferencia entre los agentes  $\beta_1$  selectivos (metoprolol, neбиволол o bisoprolol: OR = 0,87; IC del 95%, 0,64-1,19;  $p$  NS) y los no cardioselectivos (carvedilol o bucindolol: OR = 0,48; IC del 95%, 0,32-0,72;  $p < 0,001$ ), lo que puede explicar el dudoso beneficio sobre mortalidad encontrado en los primeros estudios. El otro metaanálisis<sup>18</sup> incluyó a todos los estudios aleatorizados y comparativos con placebo comunicados entre enero de 1980 y abril de 1996 y con un seguimiento superior a 3 meses. En total, se incluyeron 12 ensayos que comprendían a 2.987 pacientes y 294 muertes. El cociente de probabilidad de muerte fue similar al del primer metaanálisis, esto es, 0,7 (IC del 95%, 0,54-0,89), siendo la diferencia de mortalidad de 3,3 pacientes (IC del 95%, 2-5) por cada 100 pacientes tratados. Esto es, se salvaría una vida por cada 30 pacientes tratados. El beneficio fue similar en la cardiopatía isquémica y no isquémica (OR para ambas, 0,64), pero con una mayor reducción de la muerte no súbita (OR = 0,55) que de la súbita (OR = 0,79).

### ¿DEBEN INCLUIRSE LOS BETABLOQUEANTES EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA?

En una pared de la Universidad de Washington figura un letrero que dice más o menos lo siguiente: «Todas las afirmaciones absolutas son falsas (incluyendo ésta)». El título que se me propuso defender era «Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca: ¿Deben

ser *siempre* incluidos en la estrategia terapéutica? Argumentos a favor». Creo que está claro que, en mi opinión, el «siempre» o el «nunca» difícilmente tienen cabida en medicina; por ello me he permitido modificar el párrafo que inicia este apartado. Hay que recordar, además, que ni siquiera fármacos tan universalmente aceptados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca como los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina pueden utilizarse *siempre*<sup>19,20</sup>. Por otra parte, los betabloqueantes, según hemos visto, han demostrado su utilidad en una amplia gama de grados de severidad y etiologías de la insuficiencia cardíaca<sup>2-5,9-12</sup>. Pero, hecha esta salvedad, pasemos a los argumentos.

En la actualidad, pocos autores discuten la importancia de la activación de los sistemas neurohumorales en la patogenia de la insuficiencia cardíaca; entre estos sistemas destacan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. La administración de fármacos bloqueantes del primero de estos sistemas (inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina) se ha traducido en un retraso de la progresión hacia la insuficiencia cardíaca de los pacientes con disfunción ventricular, así como en una reducción de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca establecida<sup>19,20</sup>, lo que ha hecho que se acepte de forma unánime su inclusión dentro de la estrategia terapéutica de esta entidad. Los datos experimentales<sup>21,22</sup> y clínicos<sup>2,5,6-10</sup> indican que el bloqueo del sistema simpático con agentes bloqueantes betaadrenérgicos tiene consecuencias igualmente positivas (lo que no resulta sorprendente); así mismo, tanto los resultados con carvedilol como recientes metaanálisis demuestran que puede reducirse la mortalidad en enfermos ya tratados con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; esto es, el beneficio es adicional. Es cierto que el del carvedilol es el único estudio aislado que ha demostrado reducción de mortalidad, aunque los otros dos realizados en ese sentido eran «sugestivos»; los dos recientes metaanálisis que hemos citado parecen confirmar que un grupo de fármacos que mejoran la sintomatología y la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca no sólo no aumentan la mortalidad, sino que la reducen. Aunque el metaanálisis ha sido criticado como fuente *exclusiva* de información clínica, se admite en general que sus resultados son aceptables cuando concuerdan con los resultados de ensayos individuales<sup>23</sup>.

Puede que haya quien argumente que son necesarios más estudios que confirmen los beneficios del primero, pero no olvidemos que la razón de suspender prematuramente el estudio del carvedilol fue de tipo ético, puesto que el comité correspondiente estimó que no era correcto privar a los pacientes incluidos en el grupo placebo de los beneficios demostrados en el grupo tratado. En estas circunstancias, ¿es ético diseñar otro estudio comparativo con placebo? Por otra parte, puede

argumentarse que falta por definir el tipo de enfermo que se beneficie más de este tratamiento, pero en muchas ocasiones esa definición ha surgido a posteriori, como consecuencia de la aplicación de diversas opciones terapéuticas a amplios grupos de pacientes.

Por último, diversos países –entre ellos España– han admitido que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es una de las indicaciones para administrar carvedilol.

## CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca comporta una elevada mortalidad, cuya reducción con los métodos estándar de tratamiento es insuficiente. Los betabloqueantes mejoran la sintomatología de estos enfermos y, en el caso del carvedilol, reducen la mortalidad de forma significativa. Las autoridades sanitarias de diversos países han aceptado que la insuficiencia cardíaca constituye una indicación para su empleo. Teniendo en cuenta todo ello, ¿debemos incluirlos en nuestra estrategia terapéutica? En mi opinión, necesitaríamos razones de peso para *no* incluirlos en dicha estrategia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
2. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1.022-1.036.
3. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1.441-1.446.
4. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of  $\beta$ -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1.765-1.773.
5. Zarembski DG, Nolan PE, Slack MK, Lui CY. Meta-analysis of the use of low dose beta adrenergic blocking therapy in idiopathic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1.247-1.249.
6. Eichhorn EJ. Do  $\beta$ -blockers have a role in patients with congestive heart failure? *Cardiol Clin* 1994; 12: 133-142.
7. Eichhorn EJ, Hjalmarson A.  $\beta$ -blocker treatment for chronic heart failure: the frog prince. *Circulation* 1994; 90: 2.153-2.156.
8. Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N.  $\beta$ -blockers in heart failure: promising or proved? *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 814-821.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.349-1.355.
10. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang C, Goldschlager DA, Freeman I et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2.793-2.799.
11. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2.800-2.806.
12. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hersberger RE et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2.807-2.816.
13. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2.285-2.296.
14. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Milan E, Dei Cas L. Relation between hemodynamic and functional capacity changes after chronic carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [resumen]. *Eur Heart J* 1996; 17 (Supl): 343.
15. Ikram H, Fitzpatrick D. Double blind trial of chronic cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 79: 490-493.
16. Currie PF, Kelly MJ, McKenzie A, Harper RW, Lim YL, Federman J et al. Oral  $\beta$ -adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-209.
17. Lechat PP, Chalon S, Cucherat M, Packer M, Boissel JP. Meta-analysis of randomized clinical trials on beta-blocker treatment in heart failure [resumen]. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 665.
18. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. The effect of beta-blockade on survival in congestive heart failure: a meta-analysis [resumen]. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 665.
19. De Teresa E, Rueda Calle E. Angiotensina II e insuficiencia cardíaca. *Hipertensión* 1996; 13: 235-242.
20. De Teresa E, Espinosa JS, Gómez-Doblas JJ. Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en hipertensión e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 128-141.
21. Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scicli G et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 1994; 89: 2.852-2.859.
22. McDonald KM, Rector T, Carlyle PF, Francis GS, Cohn JN. Angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-adrenoceptor blockade regress established ventricular remodeling in a canine model of discrete myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.762-1.768.
23. Halvorsen KT, Burdick E, Colditz GA, Frazier HS, Mosteller F. Meta-analysis in clinical research. En: Bailar JC, III, Mosteller F, editores. *Medical uses of statistics* (2.<sup>a</sup> ed.). Boston: NEJM Books, 1992; 413-426.