

Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca: ¿deben incluirse siempre en la estrategia terapéutica? Argumentos en contra

Javier Ortigosa Aso, Lorenzo Silva Melchor, Ángeles Alonso García y Manuel de Artaza Andrade

Servicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

insuficiencia cardíaca/ mortalidad/ antagonistas beta adrenérgicos/ carvedilol/ ensayos clínicos

Se revisan los estudios que apoyan la utilización de betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica. Hasta la fecha se han publicado siete ensayos controlados de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca. De su análisis se concluye que, por el momento, sólo estaría justificada la administración de carvedilol, betabloqueante no selectivo de tercera generación con propiedades alfabloqueantes (vasodilatadoras) y antioxidantes, a los pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada, que no presentan contraindicaciones para su uso. No existen datos que apoyen su utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca severa o descompensada. La postura más razonable, en opinión de los autores, es la de esperar al resultado de los ensayos en marcha (BEST, CIBIS II, COMET y MERIT) para así poder definir con mayor precisión y fiabilidad el papel que los betabloqueantes deben desempeñar en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los datos de que disponemos en la actualidad indican que el carvedilol es más una terapia para prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca que para tratar la insuficiencia cardíaca severa refractaria.

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

The evidence supporting the use of beta-adrenergic blockers in the treatment of heart failure secondary to systolic dysfunction is reviewed. Up to date, seven controlled trials of carvedilol in patients with heart failure have been published. It has been concluded that the use of the non-selective, third generation beta-adrenergic blockers, with alpha-adrenergic (vasodilator) and antioxidant properties, carvedilol, is only justified in patients with mild or moderate heart failure without contraindications to beta-adrenergic blockers. There are not data to support the use of carvedilol in patients with severe or unstable heart failure. It seems logical to wait for the results of the ongoing trials (BEST Trial, CIBIS II Trial, COMET Trial, and MERIT Trial) to more precisely define the role that beta-adrenergic blockers should play in the treatment of patients with heart failure. The information presently available suggests that carvedilol should be considered a therapeutic agent for the prevention of progressive clinical heart failure rather than for the treatment of refractory heart failure.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 304-307)

INTRODUCCIÓN

De la triple terapia que se administra sistemáticamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca causada por disfunción sistólica (inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina [ECA], digoxina y diuréticos) sólo los inhibidores de la ECA reducen la mortalidad¹⁻⁴. Pese a ello, el pronóstico a medio y lar-

go plazo de los pacientes con insuficiencia cardíaca sigue siendo bastante sombrío. No sorprende, por tanto, la enorme expectación que ha suscitado la publicación de un estudio que, por primera vez, demuestra que un fármaco betabloqueante, el carvedilol, reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados, además, con la triple terapia estándar⁵.

BETABLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La activación del sistema nervioso simpático es, junto con la activación del eje renina-angiotensina,

Correspondencia: Dr. J. Ortigosa Aso.
Servicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.
Correo electrónico: fjortigosa@telprof.eurociber.es

TABLA 1
Tratamiento betabloqueante en la insuficiencia cardíaca. Ensayos clínicos

Autor	Diseño	Fármaco	Duración	Cardiopatía	FE pre	FE post	HD	Síntomas	Tol. esf.
Waagstein	Abierto	Practolol	5	MDId	35 ± 17	59 ± 13	+	+	+
Swedberg	Abierto	Varios	12	MDId	32 ± 2	42 ± 4	+	+	+
Ikram	DC	Acebutolol	1	MDId-MDAI	47 ± 13	44 ± 15	-	-	-
Swedberg	Abierto	Varios	6	MDId	34 ± 5	50 ± 5	+	+	+
Currie	DC	Metoprolol	1	MDId-MDI _{sq}	27 ± 4	31 ± 3	-	-	-
Anderson	PC	Metoprolol	19	MDId				+	+
Engelmeier	DC	Metoprolol	3	MDId	13 ± 6	18 ± 5		+	+
Eiswirth	Abierto	Metoprolol	3	Adriamicina	36	35		+	
Waagstein	Abierto	Metoprolol	12	MDisq-otras	23	32	+		+
Heilbrunn	Abierto	Metoprolol	6	MDId	25 ± 3	39 ± 3	+		
Waagstein	Abierto	Metoprolol	16	MDId	25 ± 6	45 ± 13	+	+	+
DasGupta	Abierto	Carvedilol	2	MDI _{sq}	28 ± 9	33 ± 10	+		+
Leung	DC	Labetalol	2	MDId			+	+	+
Sano	Abierto	Metoprolol	12	MDId	24 ± 3	31 ± 2	+	+	+
Gilbert	DC	Bucindolol	3	MDId	26 ± 7	35 ± 11	+	+	-
Eichhorn	Abierto	Bucindolol	3	MDId-MDI _{sq}	23 ± 11	29 ± 14	+	+	
Pollock	DC	Bucindolol	3	MDId-MDI _{sq}	19 ± 7	23 ± 8	+	+	+
Bristow	DC	Bucindolol	3	MDId-MDI _{sq}	24	30		+	+
Anderson	Abierto	Bucindolol	23	MDId	25 ± 8	35 ± 13	+	+	-
Andersson	Abierto	Metoprolol	14	MDId-MDI _{sq}			+	+	+
Woodley	DC	Bucindolol	3	MDId-MDI _{sq}	23 ± 8	28 ± 11	+	+	-
Metra	DC	Carvedilol	4	MDId	20 ± 7	30 ± 12	+	+	+

Modificada de Ramahi⁸. FE pre: fracción de eyección pretratamiento; FE post: fracción de eyección postratamiento; HD: hemodinámica; Tol. esf.: tolerancia al esfuerzo; DC: doble ciego; PC: prospectivo controlado; MDId: miocardiopatía dilatada idiopática; MDAI: miocardiopatía dilatada alcohólica; MDI_{sq}: miocardiopatía isquémica.

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 pronóstico⁵. 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 progresión⁷.

Desde hace más de dos décadas se han realizado numerosos estudios, la mayoría de pequeño tamaño y no controlados, con diferentes betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sus resultados han demostrado que el tratamiento con betabloqueantes reduce los síntomas, mejora la fracción de eyección y aumenta la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca (tabla 1)⁸. Sin embargo, dos estudios recientes de mortalidad (el MDC Trial con metoprolol y el CIBIS Trial con bisoprolol) no han sido capaces de demostrar una mejoría significativa de la supervivencia con el tratamiento con betabloqueantes^{9,10}.

Los mecanismos de la acción beneficiosa de los betabloqueantes se desconocen, pero podrían estar relacionados con alguno de los siguientes efectos: 1) efecto cronotrópico negativo, que disminuye la demanda miocárdica de oxígeno; 2) reducción de la lesión miocárdica inducida por las catecolaminas; 3) mejoría de

la relajación diastólica; 4) inhibición de la vasoconstricción mediada por el sistema nervioso simpático; 5) aumento de la densidad de receptores betaadrenérgicos miocárdicos, y 6) mejor manejo miocárdico del calcio a frecuencias cardíacas bajas⁸.

CARVEDILOL EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En noviembre de 1995 se dieron a conocer los resultados del US Carvedilol Heart Failure Study, que demostraba una espectacular reducción de la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica tratados con carvedilol, que se añadía a la triple terapia estándar¹¹. La reducción de la mortalidad conseguida con el carvedilol era, en términos absolutos, del 4,6% (mortalidad total en el grupo placebo del 7,8%; mortalidad total en el grupo tratado con carvedilol del 3,2%) y en términos relativos del 65% (con un intervalo de confianza del 95%, 39-80%). La publicación del estudio unos meses después atemperó de forma significativa el entusiasmo inicial, al conocerse los detalles de su diseño^{5,12,13}. En realidad, no era un único estudio, sino un compendio de 4 estudios de eficacia y seguridad, con protocolo similar, que inicialmente no contemplaban la mortalidad total como *end point* principal. Es importante destacar que las conclusiones del estudio se basaban en un total

de tan sólo 53 muertes durante un período de seguimiento medio de algo más de 6 meses. Esto contrasta llamativamente con el beneficio sobre la supervivencia de los inhibidores de la ECA, demostrado en los ensayos CONSENSUS, SOLVD y V-HeFT-II, en una población con más de 1.300 muertes en conjunto. Parecería lógico exigir para los betabloqueantes un nivel similar de investigación.

Otra limitación del estudio era que su diseño incluía una discutible fase inicial abierta de administración del fármaco (*run in*) de 2 semanas de duración, no contabilizándose las 7 muertes de esta fase en los resultados finales, pese a que suponían el 24% del total de muertes en el grupo tratado. De haberse incluido estos datos en el estudio, el beneficio relativo del carvedilol sobre la mortalidad se hubiera reducido desde un 65% a un 48%. Por otra parte, un 1,4% de los enfermos no fueron incluidos en la distribución aleatoria debido al empeoramiento de su insuficiencia cardíaca durante la fase abierta del ensayo. Se puede anticipar que en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa este problema será todavía mayor, como lo demuestra un estudio previo en el que 7 de 56 enfermos murieron o no toleraron el fármaco y un 37% adicional presentaron un empeoramiento de su insuficiencia cardíaca¹⁴.

El número de pacientes con insuficiencia cardíaca severa incluidos en el estudio era tan pequeño (sólo 32 enfermos estaban en clase funcional IV de la New York Heart Association [NYHA]) que no es posible extraer conclusiones válidas para este subgrupo de enfermos. Resulta muy significativo el hecho de que entre los 105 pacientes con insuficiencia cardíaca severa (definida por recorrer una distancia inferior a 150 m en el test de los 6 minutos) incluidos en el estudio sólo hubo 4 muertes¹².

La reciente publicación de los estudios PRECISE y MOCHA, cuyos pacientes fueron integrados en el US Carvedilol Heart Failure Study ha contribuido a clarificar todavía más los efectos del carvedilol en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁵⁻¹⁷. De sus datos se infiere que el carvedilol reduce la mortalidad sólo en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada y que esta reducción se observa tanto en la miocardiopatía dilatada isquémica como en la no isquémica. Además, se reduce tanto el riesgo de muerte súbita como el riesgo de muerte por fallo de bomba. No se han publicado datos que permitan afirmar que el carvedilol reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

El beneficio sintomático que se obtiene con carvedilol es escaso y marginal, no modificándose apenas los síntomas de insuficiencia cardíaca, la calidad de vida ni la distancia recorrida en el test de los 6 min¹⁵⁻¹⁷.

La fracción de eyección mejora con carvedilol, aunque el mecanismo de esta mejoría no está aclarado. Podría deberse al aumento del volumen latido que se

produce al disminuir el volumen telesistólico. Tanto la disminución de la poscarga como el aumento de la contractilidad reducen el volumen telesistólico. Durante la terapia crónica con betabloqueantes se ha observado un aumento del cociente presión/volumen telesistólico, que es un parámetro de contractilidad relativamente independiente de la precarga y de la poscarga¹⁸. El mecanismo por el que el tratamiento crónico con betabloqueantes, que claramente tienen un efecto inotrópico negativo, mejora la contractilidad, se desconoce y no parece estar en relación con una regulación al alza de los receptores betaadrenérgicos¹⁶. Se ha especulado que una mejoría en la función biológica intrínseca miocárdica o una atenuación de la relación inversa fuerza-frecuencia ligada a la disminución de la frecuencia cardíaca y/o a la reducción del estrés sistólico de la pared podrían explicar el aumento de la fracción de eyección¹³.

Se cree que el carvedilol mejora la supervivencia en determinados subgrupos de pacientes probablemente porque previene o retrasa la progresión de la insuficiencia cardíaca, ya que disminuye significativamente las tasas de hospitalización, la frecuencia de progresión a grados más severos de insuficiencia cardíaca, la necesidad de incrementar las otras terapias de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad total cardiovascular^{15-17,19}. Por el momento, se desconoce el mecanismo por el que previene la progresión de la insuficiencia cardíaca. Se ha destacado la importancia que pueden tener, además de su acción betabloqueante, sus propiedades antioxidantes. El carvedilol sería más una terapia para prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca que para tratar la insuficiencia cardíaca refractaria.

El carvedilol es un fármaco peculiar. Además de ser un betabloqueante no selectivo tiene acción alfabloqueante (vasodilatadora) y potentes propiedades antioxidantes^{20,21}. No debe inferirse, por tanto, que sus posibles efectos beneficiosos son compartidos por otros betabloqueantes. De hecho, el fracaso sistemático de otros betabloqueantes como metoprolol y bisoprolol en reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca podría explicarse admitiendo que el carvedilol es un fármaco especial, diferente al resto de betabloqueantes. Se ha especulado que su acción antioxidante, sola o asociada a la betabloqueante, sería la principal responsable de sus efectos. Para resolver esta cuestión se está planificando el ensayo COMET en el que se va a comparar carvedilol con metoprolol (betabloqueante sin acción antioxidante).

Un último aspecto que merece comentario es el de la dosificación, que puede plantear importantes problemas logísticos. La dosis inicial (3,125 mg cada 12 h) debe doblarse cada 2 semanas hasta llegar a la dosis máxima de 25 mg cada 12 h (o incluso 50 mg cada 12 h en pacientes de más de 85 kg de peso). Esto implica al menos 4 visitas en un plazo de 2 meses, requiriéndose

en cada una de ellas prolongar la observación del paciente al menos durante 1 hora después de administrada la nueva dosis. Esto puede suponer una sobrecarga asistencial difícil de resolver.

El carvedilol no debe administrarse a pacientes que presentan contraindicaciones para el tratamiento con betabloqueantes: bradicardia (frecuencia cardíaca inferior 60 lat/min), hipotensión (presión arterial sistólica [PAS] inferior a 80 mmHg), broncospasmo, enfermedad del seno y bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado. En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable (descompensada) se debe proceder primero al tratamiento convencional para estabilizar al paciente e iniciar el tratamiento con carvedilol tras un período de estabilidad de 2 meses.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que los betabloqueantes no deben administrarse sistemáticamente a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca causada por disfunción sistólica. Por el momento sólo estaría justificado el uso de carvedilol (y no de otro betabloqueante) en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o leve-moderada que no presentan contraindicaciones para el tratamiento betabloqueante. Sin embargo, parece más razonable esperar la publicación de los ensayos en marcha o en fase de planificación para definir con más precisión el papel de los betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los enfermos con insuficiencia cardíaca sistólica severa o descompensada no deben ser tratados ni con carvedilol ni con ningún otro betabloqueante. Los efectos del carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca no son extrapolables a otros fármacos betabloqueantes. Los estudios BEST (bucindolol frente a placebo), CIBIS II (bisoprolol frente a placebo), MERIT (metoprolol frente a placebo) y COMET (carvedilol frente a metoprolol) resultarán cruciales para definir el papel de los betabloqueantes en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los datos de que disponemos sugieren que el carvedilol puede ser un fármaco efectivo para prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca más que para tratar la insuficiencia cardíaca severa refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1.429-1.435.
2. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
3. The SOLV Investigators. Effect of enalapril on mortality and survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
4. Garg G, Gorlin R, Smith T, Yusuf S, for the Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.349-1.355.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
7. 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 dilatation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 1994; 89: 2.852-2.859.
8. Ramahi TM, Forrester AL. Medical therapy and prognosis in chronic heart failure. Lessons from clinical trials. *Cardiol Clin* 1995; 13: 5-26.
9. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1.441-1.446.
10. 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.
11. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM. Effect of carvedilol on the survival of patients with chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92 (Supl 1): 142.
12. Pfeffer MA, Stevenson LW. Beta-adrenergic blockers and survival in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.396-1.397.
13. Chatterjee K. Heart failure therapy in evolution. *Circulation* 1996; 94: 2.689-2.699.
14. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1.499-1.506.
15. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang Ch, Goldschlager DA, Freeman I et al, for the PRECISE Study Group. 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.
16. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2.807-2.816.
17. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 96: 2.800-2.806.
18. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown N et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure: improvements in hemodynamic, contractile and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; 82: 473-483.
19. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-218.
20. Ruffolo RR Jr, Gellai M, Heible JP, Willette RN, Nicholas AJ. The pharmacology of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 (Supl 2): 82-88.
21. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, MacKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 92-98.