

AVANCES EN EL USO DE BETA BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Natalia Franchi, Egle Honnorat, Giovanna Porfilio Gularte, María Lorena Veloso
Prof. Dr. Juan F. Gómez Rinessi

INTRODUCCION

Teniendo en cuenta que las drogas beta bloqueantes se conocían como depresoras miocárdicas y como causa de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, proscribiéndose su utilización en este síndrome. En realidad el aumento de la actividad adrenérgica se demostró deletérea para la función cardíaca y la sobrevida del paciente en el largo plazo; siendo esta la causa la que nos motiva a ampliar los conocimientos en cuanto al empleo adicional de los beta bloqueantes al esquema terapéutico convencional de este síndrome.

Beneficios de la administración de beta bloqueantes

El motivo principal del empleo de los beta bloqueantes se debe a que las medicaciones como diuréticos, digitálicos y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, producen una inhibición incompleta de la actividad adrenérgica que es uno de los principales determinantes de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, también mejoran los síntomas de la insuficiencia cardíaca en un corto plazo. Además, existen evidencias que sugieren que el tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca sistólica especialmente con síntomas moderados incluye beta bloqueantes más las drogas anteriormente mencionadas.

Trabajos de investigación han hallado que el uso de beta bloqueantes por un período igual o mayor a 3 meses sumados a la terapia estándar pueden mejorar la función del ventrículo izquierdo, corregir los síntomas, reduce la hospitalización, mejora la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y aumenta la prevalencia de esta; sin dejar de mencionar que a consecuencia de esto, se ha notado una reducción en la necesidad de trasplantes cardíacos. El mismo efecto se ha observado en pacientes con cardiopatía dilatada idiopática.

La terapia con beta bloqueantes tiene mejor relación costo-beneficio si es comparada con otros tratamientos combinados, no sólo por el costo de los medicamentos en sí, sino también por el costo que implica el cuidado de estos pacientes cardiovasculares. Es decir que al disminuir el número de hospitalizaciones también lo hace el número de muertes, por lo que se deduce que la terapia a largo plazo con esta droga incrementa la sobrevida y reduce los costos estimados.

El Carvedilol, el primer beta bloqueante etiquetado en los EEUU, también el más estudiado y utilizado, ha sido demostrado que puede iniciarse un tratamiento con el mismo en un régimen ambulatorio. Por otro lado es muy útil para aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II y III, para la insuficiencia cardíaca de origen isquémico y cardiomiopático.

La mayoría de los primeros estudios con Metoprolol, un bloqueante beta β_1 selectivo, mostraron una mejoría en las pruebas de rendimiento de ejercicio en un plazo mayor de 3 a 4 meses; a su vez beta bloqueantes no selectivos como el Bucindolol, el Nebivolol y la mayoría de los estudios de Carvedilol, no mostraron mejoría en la capacidad de ejercicio máximo y submáximo. En lo que respecta al Bisoprolol, disminuye la mortalidad total del 20,9 % al 16,6 % con una reducción del riesgo del 20 %.

Se realizó un meta-análisis de 6 ensayos clínicos que incluyeron: el **del Metoprolol en Cardiomiopatía Dilatada (MDC)**, el **Estudio del Bisoprolol en la Insuficiencia Cardíaca (CIBIS)**, el **Programa de Ensayo Multicéntrico de EEUU (US Trial)**, el **ensayo de Australia y Nueva Zelanda**, el **II Estudio de Bisoprolol en la insuficiencia cardíaca (CIBIS-II)**, y el **ensayo de intervención randomizado en falla cardíaca congestiva (MERIT-HF)**. En el metanálisis efectuado se observa que el agregado del CIBIS-II y el MERIT-HF contribuyen con un número aproximado a dos tercios del total, con respecto al tercio de los 4 estudios previos. La mortalidad disminuyó de 13.3% en el grupo placebo a 8.9% en el grupo con beta-bloqueantes, durante un seguimiento de 13.4 meses, con una reducción del riesgo de muerte del 34% ($p=0.00001$). Por lo cual el número necesario a tratar (NNT) para evitar una muerte, son 25 pacientes por año (ver tabla I en página 10).

Ensayos clínicos han demostrado que la incorporación de los beta bloqueantes al tratamiento convencional han reducido el número de muertes súbitas e infartos en la insuficiencia cardíaca crónica.

Mecanismo de acción y repercusión sobre el organismo

En los pacientes que responden al tratamiento con beta bloqueantes se ha observado un incremento del RNA mensajero de genes que codifican la enzima calcio-ATPasa en el retículo sarcoplásmico y los isómeros de miosina de cadena pesada, receptores adrenérgicos 1 y 2, que son los genes que regulan la contractilidad. También se determinó el RNA mensajero de genes asociados con la hipertrofia, cadenas de miosina y péptido natriurético auricular. Los datos son concluyentes a la hora de demostrar que en la cardiopatía dilatada idiopática, las mejorías funcionales relacionadas al tratamiento con beta bloqueantes están asociadas con cambios en la expresión genética miocárdica.

Es sabido el efecto cardiotóxico directo de las catecolaminas sobre los miocitos cardíacos que contribuye en parte a la progresión de la disfunción y remodelado del ventrículo izquierdo, puede conducir al downregulation y la desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos con un consiguiente deterioro de la reserva miocárdica y la tolerancia al ejercicio. Los beta bloqueantes protegen a los miocitos de la acción adrenérgica, mejoran la función barorreflexa y reducen la secreción de renina.

Al disminuir la frecuencia cardíaca desciende el metabolismo miocárdico, prolongan el llenado diastólico y de esa manera el tiempo de perfusión, aumentando el flujo coronario efectivo y también se hace más eficiente la relación fuerza-frecuencia del músculo cardíaco contribuyendo a la reducción del infarto.

La muerte súbita en la insuficiencia cardíaca crónica podría ser reducida gracias a la menor producción de arritmias supraventriculares y ventriculares dadas por la disminución de la actividad simpática y de la isquemia miocárdica, la mejoría de la función barorreflexa y mediante la prevención de los episodios de hipocalcemia.

Los beta bloqueantes inhiben la generación de radicales libres de oxígeno dándole propiedades antioxidantes significativos y además previene la oxidación de LDL, lo cual invierte o reducen la captación de LDL por los vasos coronarios.

Refiriéndonos al Metoprolol es posible que el bloqueo selectivo de los receptores beta β_1 , al dejar libre los receptores beta β_2 (periféricos), permitan que estos contribuyan al aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio. La

vasodilatación periférica durante el ejercicio es mediada por los receptores beta, y esto quizás es importante en el beneficio de las drogas beta selectivas.

Es importante destacar que puede haber una caída aguda de la fracción de eyección aún hasta el mes de iniciado el tratamiento con beta bloqueantes. La reducción de los volúmenes ventriculares y la mejoría de la fracción de eyección recién se hace aparente a los 3 meses, y se conoce que puede seguir mejorando la función ventricular hasta los 18 meses después de iniciada la terapia.

Se podría pensar que el aumento en la fracción de eyección no se debe a un mejor reconocimiento del ventrículo izquierdo sino a la reducción de la frecuencia cardíaca con el aumento del volumen ventricular de fin de diástole y puesto en marcha el mecanismo de Frank Starling. Sin embargo contrario a esta hipótesis, está la evidencia que los estudios con beta bloqueantes en la insuficiencia cardíaca crónica, mostraron que no cambian o aún disminuyen los diámetros ventriculares.

Con respecto al Carvedilol, posee beneficios hemodinámicos por medio de un control en el bloqueo de los receptores beta que tienen un efecto doble, por un lado actúan aminorando el trabajo cardíaco y por el otro producen una vasodilatación periférica. Esta droga asegura una protección cardiovascular a través de sus acciones antiproliferativas, antiaterogénica, antiisquémica, antihipertrófica, antioxidante, antiarrítmica, moduladora de factores neurohormonales y disminución del metabolismo de lípidos.

Contraindicaciones y precauciones sobre el uso

En estudios realizados con Carvedilol se debió discontinuar la terapia, debido a que provocaba frecuentemente hipotensión postural, y se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca severa descompensada porque empeora la sintomatología. Se suele retirar esta droga si luego de algunas semanas, el paciente no retorna a la situación basal.

Cabe destacar que el vértigo, la hipotensión y la fatiga fueron los efectos adversos que con mayor frecuencia se informaron en los diferentes estudios; menos frecuente fueron la diarrea, edema, insomnio, disnea, faringitis e infecciones urinarias del tracto inferior. La retención de líquido es de forma transitoria y sucede al comenzar su uso, se lo controla con diuréticos.

Más raro fue la aparición de deterioro de la función renal, daño hepatocelular, bradicardia e hipotensión arterial.

Además se debieron monitorear los niveles de glucemia teniendo en cuenta que los pacientes con diabetes o hipertiroidismo deberán ser avisados que los beta bloqueantes pueden enmascarar un síndrome de hipoglucemia o hipertiroidismo (sobre todo taquicardia); ya que el empleo de insulina concomitantemente con beta bloqueantes potencian la hipoglucemia.

Es necesario tener precaución en pacientes en quienes se han manifestado enfermedades vasculares periféricas y pudiendo ser agravados los síntomas de insuficiencia arterial por el uso de los beta bloqueantes.

Interacciones medicamentosas

La farmacocinética del Carvedilol se ve afectada por ciertas drogas que inducen o inhiben su oxidación debido a que poseen un metabolismo hepático oxidativo extenso.

La Rifampicina es un inductor de enzimas hepáticas y como consecuencia produce una caída de las concentraciones en plasma del Carvedilol, si se lo administra conjuntamente.

Los inhibidores de las enzimas hepáticas llevan al aumento de las concentraciones en plasma de Carvedilol entre ellas están la Cimetidina, Fluoxetina y Paroxetina.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Digoxina, prevenirles el uso conjunto con Carvedilol puesto que aumenta sus concentraciones en plasma.

Es importante advertir a aquellos pacientes que empleen Verapamilo, Diltiazem o depresores de catecolaminas (Reserpina, IMAO) debido a que potencia su efecto hipotensor. Por ello es que debemos realizar un monitoreo continuo de la presión arterial.

Farmacocinética

Los beta bloqueantes se pueden repartir en tres grupos diferentes. El primero consiste en beta bloqueantes no selectivos sin características auxiliares, incluye el Propanolol y Maleato de Timolol; el segundo grupo son los selectivos sin características auxiliares como el Metoprolol y Atenolol; por último el tercer grupo corresponde a beta bloqueantes no selectivos con características auxiliares de vasodilatación, aquí hallamos al Labetalol, Carvedilol y Bucindolol.

Las acciones de los beta bloqueantes se hacen evidentes dentro de la hora de administración, mientras que los efectos vasodilatadores manifestados por disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial, se hacen evidentes a los 30 minutos.

El Carvedilol es rápidamente absorbido por vía oral y alcanza su máxima concentración plasmática dentro de las primeras horas, se debe considerar que se retrasa su absorción con la toma conjunta con alimentos. La vida media es de 7 a 10 horas, es primeramente metabolizado en el hígado produciendo metabolitos activos pero que parecen no contribuir a su actividad beta bloqueante del Carvedilol, menos del 2 % de una dosis dada es excretada por orina. Su alta unión a proteínas plasmáticas dificultan su eliminación por hemodiálisis. Tener en cuenta que en el fallo renal se incrementa sus concentraciones en plasma por falta de depuración.

Guía general introductoria: facilitación del uso de beta bloqueantes en profesionales no acostumbrados

La iniciación y titulación de la dosis de un beta bloqueante en un paciente con insuficiencia cardíaca, genera inquietud al médico. En esa situación es conveniente que aquellos que tomen la decisión de implementarlo, al comenzar, sigan las indicaciones de una guía general introductoria (ver tabla II en página 11).

Debería evitarse la administración de beta bloqueantes en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica reversible, y con frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto o bloqueo auriculo-ventricular mayor de primer grado, sin un marcapaso crónicamente implementado. También en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, grado IV, o descompensada, hasta que ésta haya revertido y estabilizado con el tratamiento habitual, ya que un número significativo de pacientes no tolera la medicación, empeora o aún puede fallecer en la etapa inicial.

Los beta bloqueantes deben comenzarse a dosis bajas y aumentarlos muy lentamente, y para reducir la aparición de efectos adversos, deben ser tomados después de las comidas.

La dosis inicial en los grandes ensayos clínicos fueron: Metoprolol CR/XL 12.5 a 25.0 mg/día (20), Carvedilol 3.125-6.25 mg 2 veces / día (17-18), Bisoprolol 1.25 mg/día (19); la dosis debe doblarse cada semana o mejor cada dos semanas de acuerdo a la respuesta clínica, hasta la dosis máxima utilizada en los ensayos.

Por la evidencia actual se debería intentar llegar a Metoprolol CR/XL 200 mg/día, Carvedilol 50 mg 2 veces / día, Bisoprolol 10 mg/día.

Es posible que en la utilización clínica habitual los beta-bloqueantes resulten menos tolerados, que en los ensayos donde existieron estrictos criterios de inclusión, exclusión y seguimiento. En los ensayos clínicos alrededor de un 5% de

pacientes no toleraron la iniciación de los beta-bloqueantes debido a hipotensión o desarrollo de insuficiencia cardíaca; este porcentaje es mayor en la insuficiencia cardíaca severa.

En los pacientes que presentan hipotensión o bradicardia sintomática al aumentar la dosis (por eso es necesario controlarlo durante 2 a 3 horas), es necesario mantener la dosis anterior y disminuir por pasos, primero la dosis de diuréticos y luego los IECA en los hipotensos, o la digital u otras drogas bradicardizantes en aquellos que les disminuye críticamente la frecuencia cardíaca, para poder intentar un nuevo aumento 2 semanas más tarde. Si empeorara la insuficiencia cardíaca, por el contrario, deberían incrementarse esas mismas drogas con la misma secuencia.

Debe señalarse que aquellos pacientes que necesitan aumentar la dosis de diuréticos para controlar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el período de titulación, igual parecen beneficiarse del uso de beta-bloqueantes a largo plazo.

En aquellos pacientes que toleraron la introducción y se beneficiaron claramente, a veces se deterioran en forma tardía y esto puede deberse a la evolución de la cardiopatía; no se conoce si suspenderla mejora o empeora a un paciente ya crítico.

CONCLUSION

El empleo de los beta bloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha experimentado un gran cambio en los últimos años.

La terapia a largo plazo con estas drogas inhibe la progresión clínica, y tiene un gran impacto efectivo sobre la mortalidad en pacientes que padecen este síndrome.

Tabla I: Revisión de los ensayos clínicos de mortalidad con beta bloqueantes

Ensayos Clínicos	Seg. Pro. Mes.	Placebo Muertos/Total (%)	Betabloqueante Muertos/Total (%)	RR% (IC 95%)	Valor de P
MDC	15	19/189 (10.1%)	23/193 (11.9%)	21% (-36a+129)	0.56
CIBIS-I	21	67/321 (20.9%)	53/320 (16.6%)	-25% (-49a+12)	0.16
ANZ	18	26/208 (12.5%)	20/207 (9.7%)	-25% (-61a+38)	0.36
US trials	6.5	31/398 (7.8%)	22/696 (3.2%)	-63% (-35a-79)	0.0006
CIBIS-II	15.6	228/1320(17.3%)	156/1327(11.8%)	-36% (-20a-48)	0.0001
MERIT	12	217/2001(10.8%)	145/1990(7.3%)	-35% (-19a-48)	0.0001
TOTAL	13.4	588/4437(13.3%)	419/4733(8.9%)	-34% (-25a-43)	0.0001

Metanálisis calculado con el método de Mantel-Haenszel, modificado por Peto. MDC: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy. CIBIS I y II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I y II. US trials: US Multicenter Trial Program. ANZ: Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. MERIT-HF: Metoprolol Randomised Intervention Trial in Heart Failure.

Tabla II: Guía general introductoria

Beta bloqueantes	Dosis inicial *	Dosis máxima
METOPROLOL	12,5 – 25,0 mg/día	200 mg/día
CARVEDILOL	3,125 – 6,25 mg 2 veces / día	50 mg 2 veces / día
BISOPROLOL	1,25 mg/día	10 mg/día

* La dosis inicial debe doblarse cada dos semanas hasta la dosis máxima

BIBLIOGRAFIA

1. 1er Congreso Virtual de Cardiología, Dr. Hernán C. Doval. Drogas beta bloqueantes. Hospital Italiano, Bs. As – Argentina. Instituto organizador: Federación Argentina de Cardiología. Marzo 2000.
2. Vanderhoff BT, Ruppel HM, Amsterdam PB. Carvedilol: the new role of beta blockers in congestive heart failure. Am Fam Physician 1998; 58:1627-34, 1641-2
3. Dr. Rufino.com.ar – Noticias de actualidad. Septiembre 19, 2002. Los beta bloqueantes producen cambios en la expresión genética del miocardio.
4. www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL18.htm. Insuficiencia cardíaca moderada: el rol de los betabloqueantes.
5. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJGM, Lie KI, Hampton JR. Diferencias del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica en los distintos países europeos. Eur Heart J. 2001; 20:666 – 672.
6. Dr. Leopoldo Pérez de Isla. Servicio de cardiología Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Avances en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica.
7. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. for the US Carvedilol study group. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N. Engl. J. Med. May 23, 1996; vol 334:1349-55, number 21.
8. University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas 75216, USA. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. Clin Cardiol 1999, Oct 22, suppl 5: V21-9.
9. Sabbah HN. The cellular and physiologic effects of beta blockers in heart failure. Clin Cardiol 1999, 22: 16-20.
10. Department of Internal Medicine (Division of Cardiology), Dallas. Veterans Administration Hospital, Texas 75216, USA. Eichhorn EJ. Restoring function in failing hearts: the effects of beta blockers. Am J Med 1998 Feb;104(2):163-9.
11. Goldstein S, Henry Ford Heart and Vascular Institute, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan 48202-2689, USA. Clinical studies on beta blockers and heart failure preceding the MERIT-HF Trial. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure. Am J Cardiol 1997 Nov 13;80(9B):50J-53J.
12. Waagstein F Division of Cardiology, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg, Sweden. Efficacy of beta blockers in idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997 Nov 13;80(9B):45J-49J
13. Kendall MJ, Department of Medicine, University of Birmingham, Edgbaston, England, United Kingdom. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. Am J Cardiol 1997 Nov 13;80(9B):15J-19J.

14. Dr. Ignacio Mosquera Pérez, José Manuel Vázquez Rodríguez. Estudio Copernicus. NEJM 2001; 344:1651 – 8. Última revisión Nov. 2001 (Pubmed).