

## Utilidad de los Beta-bloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

**D. Martín Raymondi, A. Velasco, A. Cordero, S. Mejía, E. Alegría**

*Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:

Diego Martín Raymondi

Departamento de Cardiología

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

(dmartinr@unav.es)

### Resumen

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública creciente. Afecta a un 2-3% de la población mayor de 65 años y genera un gran costo sanitario. En el presente artículo, revisamos los ensayos prospectivos aleatorios que sirven como evidencia científica al tratamiento beta-bloqueante en pacientes afectados de insuficiencia cardiaca. También valoramos los diferentes beneficios que estos fármacos aportan a los parámetros hemodinámicos, así como las recomendaciones y precauciones de su uso.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca. Bloqueantes beta adrenérgicos. Tratamiento.

### Introducción

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública que va en aumento. Se calcula que aproximadamente entre un 2 y un 3% de la población de los países desarrollados padecen insuficiencia cardiaca<sup>1</sup>, y que es responsable de más de 700.000 ingresos hospitalarios al año en Europa. La mayoría de estos pacientes tienen más de 65 años. Esta prevalencia creciente de la insuficiencia cardiaca es consecuencia de varios factores, entre los que se encuentran el envejecimiento progresivo de la población y la mayor supervivencia a los problemas cardiovasculares como consecuencia de las nuevas técnicas terapéuticas.

A la hora de evaluar la etiología de este síndrome, la cardiopatía isquémica viene a suponer los 2/3 de los pacientes afectados de disfunción ventricular sistólica<sup>2</sup>. El resto de los casos guardan relación con la hipertensión arterial, las valvulopatías, miocarditis o toxicidad por fármacos o alcohol. A estos casos con etiología conocida, debemos además añadir aquellos afectos de miocardiopatía dilatada de origen idiopático.

### Summary

Heart failure has become a major public health problem. About 2-3% of people over 65 years suffer from Heart Failure. A huge amount of money is spent every year treating problems connected with this syndrome. In this paper we analyse randomised prospective trials which support the use of beta-blockers in these patients. We also analyse the benefits of this treatment and some special considerations concerning the use of these drugs.

**Key words:** Heart failure. Beta adrenergic blockade. Treatment.

Dentro del espectro de pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca cobran cada vez más importancia aquellos pacientes con función ventricular conservada. Son pacientes en los que el compromiso del llenado diastólico aparece como la causa de los síntomas. Esta insuficiencia cardiaca diastólica se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada<sup>3</sup> y su diagnóstico se basa fundamentalmente en parámetros ecocardiográficos.

### Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico derivado de la activación crónica de tres sistemas neuroendocrinos: el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema arginina-vasopresina<sup>4</sup>. Los efectos de esta activación crónica son variados e incluyen: alteraciones en la expresión de genes miocárdicos, aceleración de la muerte celular miocárdica (necrosis y apoptosis), remodelado ventricular (hipertrofia y fibrosis)<sup>5</sup>, cambios en el metabolismo celular (aumento del metabolismo anaerobio, acidosis intracelular),

taquicardia (disminución del llenado diastólico, efecto inotrópico negativo, isquemia subendocárdica), aumento de la secreción de renina (vasoconstricción, retención de sodio y agua) y otros.

El tratamiento inicial de la insuficiencia cardiaca se dirigía al manejo sintomático del paciente. Los trastornos hemodinámicos se consideraban como el principal mecanismo fisiopatológico de este síndrome. Por este motivo se contraindicaba el tratamiento beta-bloqueante. Posteriormente los buenos resultados pronósticos obtenidos por estos fármacos (comentados más adelante) y los inhibidores angiotensinógenos han puesto de relieve que la activación neurohormonal es el principal determinante de la clínica y progresión de la insuficiencia cardiaca, y que es al bloqueo de esta activación neurohormonal donde deben dirigirse las terapias farmacológicas.

### Evidencias a favor del tratamiento $\beta$ -bloqueante

Desde que en 1975 se publicaron los primeros resultados positivos del tratamiento beta-bloqueante en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a miocardiopatía dilatada<sup>6</sup>, el bloqueo adrenérgico con esta familia de medicamentos ha cobrado gran importancia.

A pesar del gran número de estudios publicados en relación al tratamiento beta-bloqueante en pacientes con insuficiencia cardiaca, en el presente trabajo analizaremos únicamente los estudios controlados aleatorizados. Son los trabajos que más pacientes han aportado y los que, debido a su diseño, presentan mayor evidencia científica sobre el efecto beneficioso del tratamiento con beta-bloqueantes en la insuficiencia cardiaca.

El estudio MDC (metoprolol en la miocardiopatía dilatada) incluyó a 383 pacientes afectados de miocardiopatía dilatada, en quienes se valoraba el trasplante cardiaco, que se trataron aleatorizadamente con metoprolol o placebo<sup>7</sup>. El objetivo primario de mortalidad total o necesidad de trasplante no fue estadísticamente significativo entre el grupo de metoprolol y el placebo. Sin embargo, la necesidad de trasplante fue menor en el grupo del metoprolol. La dosis objetivo era 150 mg y la dosis media de metoprolol alcanzada en el estudio fue de 108 mg. Aun sin hallarse disminución de la mortalidad, este estudio sugería la posibilidad de que los beta-bloqueantes influyeran en la evolución de la insuficiencia cardiaca. Lo que de todos modos puso de manifiesto es que no son perjudiciales, ni mucho menos, están contraindicados.

En el estudio CIBIS<sup>8</sup> (estudio de bisoprolol en la insuficiencia cardiaca) se trataron 641 pacientes con Bisoprolol (dosis objetivo de 5 mg) o placebo. Tales pacientes tenían fracción de eyección (FE) menor de 0,40 e insuficiencia cardiaca de distintas etiologías; el 95% de los pacientes estaban en grado funcional III y el restante 5% en grado funcional IV. La dosis media alcanzada en el estudio fue de 3,8 mg. No hubo diferencias significativas en el objetivo primario de mortalidad por cualquier causa, aunque sí se redujo en un 20% la mortalidad en el grupo de tratamiento. Se postula que estos resultados son consecuencia del bajo índice de complicaciones y la baja dosis de bisoprolol. En el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca de origen no isquémico el tratamiento farmacológico si aportó beneficios significativos sobre la supervivencia.

Para comprobar las tendencias observadas en el estudio CIBIS se diseñó el estudio CIBIS II<sup>9</sup> (bisoprolol en la insuficien-

cia cardiaca II). En este estudio se incluyeron más pacientes y la dosis objetivo de bisoprolol pasó a ser de 10 mg. Con un seguimiento medio de 1,3 años, el estudio no fue necesario prolongarlo debido al beneficio sobre la supervivencia (una reducción del 34% en la mortalidad de cualquier causa). La disminución de la mortalidad se debía principalmente a reducción del 44% en la incidencia de muerte súbita.

El primer estudio con un número elevado de pacientes que valoró un beta bloqueante de nueva generación fue el US CARVEDILOL<sup>10</sup>. Pretendía valorar el efecto de este beta-bloqueante en la hospitalización por causas cardiovasculares, e incluyó a 1094 pacientes en insuficiencia cardiaca (FE < 0,35). La dosis objetivo era 50-100 mg (repartidos en dos tomas). La dosis promedio alcanzada en el estudio fue de 45 mg. Los resultados demostraron reducción del riesgo del 24% en el grupo de tratamiento. Aunque no se contempló como objetivo del estudio la mortalidad, también disminuyó en el grupo bajo tratamiento beta-bloqueante (reducción del 65%). Al igual que el CIBIS II, este no fue necesario prolongarlo dados los resultados señalados.

El estudio MERIT HF<sup>11</sup> enroló cerca de 4000 pacientes con FE < 0,40 y los distribuyó aleatoriamente a tratamiento con metoprolol o placebo. La dosis objetivo era 200 mg en dosis única. El seguimiento medio fue de un año dado que el tratamiento no fue necesario prolongarlo. La mortalidad total se redujo en un 34% y la mortalidad por causa cardiovascular en un 38%. En este estudio cabe señalar que el mayor beneficio se obtuvo en aquellos pacientes con FE < 25%.

En este repaso a los principales estudios controlados merece atención especial por su discrepancia en los resultados el estudio BEST<sup>12,13</sup> (Evaluación de los B-bloqueantes en la supervivencia). El fármaco elegido en este estudio fue bucindolol, un beta-bloqueante de tercera generación. Se incluyeron 2798 pacientes y la duración media del tratamiento fue de 2 años. El estudio valoraba la hipótesis de que la adición de bucindolol al tratamiento médico estándar reduciría la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca severa (NYHA III-IV). La dosis objetivo era 50 mg dos veces al día en pacientes de menos de 75 Kg de peso o 100 mg en pacientes de más de 75 kgs. El estudio se detuvo de forma prematura al no presentar resultados similares a los demás ensayos. No se hallaron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos. Sin embargo, merece la pena reseñar que cuando se valoró la respuesta en pacientes caucásicos de características similares a los incluidos en los demás estudios, se observó una reducción significativa del riesgo del 18%. Estos resultados no se repitieron en la población afroamericana del estudio (627 pacientes) ni en los pacientes con insuficiencia cardiaca severa (grado IV de la NYHA). La incidencia de diabetes era similar en ambos grupos (caucásicos y afroamericanos) y no explicaba las diferencias encontradas entre ambos.

Otro estudio que no arrojó los resultados esperados fue el ensayo ANZ<sup>14</sup> (Australian-New Zealand Heart Failure Group). Se incluyeron 415 pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y FE < 0,45, tratados aleatoriamente con carvedilol o placebo. Aunque se observó una reducción de la mortalidad en el grupo de carvedilol de un 24%, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Sobre la base de una incidencia anual de 25-30% de muertes o necesidad de hospitalización,

se pensó que el tamaño poblacional proporcionaría una potencia suficiente para detectar diferencias de al menos el 30%. Los resultados no significativos del estudio se atribuyen a una incidencia menor de la esperada de muerte y necesidad de hospitalización.

El estudio más reciente es el COPERNICUS<sup>15</sup>. En el estudio participaron 2289 pacientes. El fármaco empleado fue carvedilol. Todos los pacientes tenían FE < 0,25. La dosis de inicio era 6,25 mgs cada 12 horas, con una dosis objetivo de 25-50 mg dos veces al día. Detenido prematuramente por sus resultados (reducción del 35% en la mortalidad total), este estudio merece algunas consideraciones especiales. Demostró de forma evidente la seguridad del tratamiento beta-bloqueante en pacientes con insuficiencia cardiaca severa clínicamente estable y, en contraposición con los resultados del estudio BEST, no sólo no se evidenció ausencia de beneficios en los afroamericanos, sino que en este grupo de población había una tendencia a mayor reducción de la mortalidad.

Aparte del impacto que el tratamiento beta-bloqueante tiene sobre la mortalidad de los pacientes en insuficiencia cardiaca, merece la pena resaltar otros aspectos beneficiosos. Cinco de los estudios anteriormente citados (MDC, CIBIS, US TRIAL, ANZ y COPERNICUS) demostraron reducción significativa del número de ingresos hospitalarios a causa del empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con valores que han oscilado entre el 41% del MDC y el 27% del US trial. El tratamiento beta-bloqueante ha demostrado además mejora en los parámetros hemodinámicos tanto en reposo como en ejercicio, incluyendo la presión de llenado ventricular, el volumen sistólico, la función sistólica y diastólica y el gasto cardiaco.

Es más discutido el beneficio que tendrían sobre la capacidad máxima de ejercicio y la mejora en el grado funcional. Así, si bien todos los fármacos estudiados mejoran en mayor o menor medida la fracción de eyección, es necesario que aumenten también la densidad de receptores beta, de tal manera que haya una adecuada respuesta al ejercicio. En este sentido, los beta-bloqueantes de segunda generación<sup>16</sup> aventajan a los de tercera permitiendo aumentar de la capacidad funcional máxima. Tanto carvedilol<sup>14,17</sup> como bucindolol sólo aportan discretos beneficios en esfuerzos submáximos, menos dependientes del aumento de la frecuencia cardiaca. Menos dudas existen en cuanto a la mejora de la síntomas: todos han demostrado mejoría en tal sentido, que fue tanto mayor cuanto peor era la situación basal del paciente.

### Consideraciones sobre algunos aspectos del tratamiento

A la hora de plantearse el tratamiento beta-bloqueante en la insuficiencia cardiaca, deben de valorarse varios aspectos. En los estudios anteriormente mencionados se asocia el beta-bloqueante al tratamiento habitual de inhibidores angiotensinógenos, diuréticos y, en algunos pacientes, digoxina. Hay que decir sin embargo, que los beta-bloqueantes aportan beneficio independientemente de la toma de los fármacos citados.

Desde que en un subestudio<sup>18</sup> del US CARVEDILOL TRIAL se constató un beneficio dosis-dependiente, parece evidente que se debe aspirar siempre a alcanzar la dosis máxima propuesta en los distintos ensayos para cada uno de los diferentes fármacos.

Se postula que los fantásticos resultados del estudio COPERNICUS se deben en parte a que casi un 75% de los pacientes alcanzó la dosis máxima prevista.

Hasta la fecha no disponemos de parámetros que nos permitan predecir la respuesta de un paciente al tratamiento. Tanto la disminución de la frecuencia cardiaca como de las cifras de presión arterial parece relacionarse débilmente con mayor mejora de la fracción de eyección, sin que este hallazgo se acompañe de mejora de la supervivencia. El origen de la insuficiencia cardiaca tampoco predice la respuesta. Si bien los resultados del CIBIS favorecían a los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen dilatado, tanto el CIBIS II como el MERIT y el COPERNICUS han demostrado su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico.

Tampoco está resuelta de momento la duda sobre el agente farmacológico de elección. Existen tres metanálisis que demuestran mayor efecto sobre la supervivencia de aquellos fármacos no selectivos, con efecto vasodilatador<sup>19-21</sup>. Los resultados, sin embargo, sólo eran significativos en el primero de ellos y ninguno incluía los resultados del CIBIS II y el MERIT. Los resultados de estos dos estudios parecen sugerir que dosis elevadas de agentes selectivos proporcionan mejores resultados. Actualmente se encuentra en marcha el estudio COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial), que ha incluido 3.000 pacientes afectados de insuficiencia cardiaca moderada-severa a tratamiento con carvedilol o metoprolol. La hipótesis del estudio valora la repercusión clínica que se puede derivar de las diferencias farmacológicas entre ambos.

La edad media de los pacientes incluidos en los estudios raramente supera los 60 años. En estudios comunitarios recientes se cifra la edad media de los pacientes en insuficiencia cardiaca en torno a 70-75 años, siendo más de la mitad de los pacientes recién diagnosticados mayores de 80. Esta discrepancia entre lo estudiado y la realidad obliga a un estudio más extenso en pacientes de estas edades. En este sentido se está llevando a cabo el estudio SENIORS, que valora el impacto del tratamiento con nebivolol en el pronóstico y necesidad de hospitalización en pacientes mayores.

Como ya se comentó, actualmente un gran número de pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca tienen función sistólica conservada. Estos pacientes afectados de insuficiencia cardiaca diastólica no han sido de momento incluidos en ninguno de los estudios realizados hasta la fecha. Falta por tanto evidencia científica que avale el uso de los beta-bloqueantes en esta forma de insuficiencia cardiaca.

Una última consideración hace referencia a los pacientes en insuficiencia cardiaca severa. Tan solo el estudio COPERNICUS incluyó un porcentaje aceptable de pacientes en grado funcional IV de la NYHA. Tanto el CIBIS II, como el MERIT y el BEST no mostraron beneficios en este tipo de pacientes. Se necesitan por tanto más estudios que confirmen los buenos resultados del COPERNICUS.

### Recomendaciones prácticas para el tratamiento beta-bloqueante en pacientes con insuficiencia cardiaca

Los ensayos citados anteriormente demuestran de forma contundente que el tratamiento beta-bloqueante, añadido a la

**Tabla 1.** Dosis de inicio y dosis objetivo de diversos beta-bloqueantes en la insuficiencia cardiaca

	Dosis de inicio (mgs)	Dosis óptima (mgs)
Bisoprolol	1,25 una vez al día	10 una vez al día
Carvedilol	3,125 dos veces al día	25-50 dos veces al día
Metoprolol	12,5-25 una vez al día	200 una vez al día

terapia clásica con vasodilatadores y diuréticos, aumenta la supervivencia, mejora la clase funcional y la calidad de vida y disminuye la necesidad de ingreso hospitalario.

El tratamiento beta-bloqueante está indicado, por tanto, en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca grado I-IV de la NYHA, con FE < 0,40 y clínicamente estables. Se debe iniciar tan pronto como sea posible y los pacientes con insuficiencia cardiaca severa deben ser remitidos a un especialista para el inicio del tratamiento.

Tan solo tres beta-bloqueantes han demostrado un beneficio en la mortalidad: bisoprolol<sup>9</sup>, metoprolol<sup>11</sup> y carvedilol<sup>10,15</sup>. Se debe comenzar con la dosis de inicio, e ir aumentando semanal o quincenalmente las dosis hasta alcanzar las dosis máximas recomendadas o las máximas toleradas (Tabla 1).

No es infrecuente que al iniciar el tratamiento farmacológico se produzca un deterioro clínico, con aumento de la disnea y de los edemas. Esta situación es más frecuente en los pacientes con peor grado funcional. Hay que enseñar a los pacientes a vigilar estos síntomas y a aumentar el tratamiento diurético en caso de producirse, evitando suspender el tratamiento de forma brusca; mejor es reducir la dosis a la mitad a la espera de la evolución. Durante el tratamiento se debe vigilar además la frecuencia cardiaca. En caso de ser menor de 50 por minuto hay que disminuir la dosis y revisar la indicación del tratamiento con otros bradicardizantes (calcioantagonistas, digoxina o amiodarona). En caso de hipotensión sintomática es preferible disminuir la dosis de diuréticos o de inhibidores angiotensinógenos, siempre y cuando no haya signos de congestión.

Los resultados del estudio MERIT demostraron la seguridad del tratamiento beta-bloqueante en pacientes en los que tradicionalmente se consideraba contraindicado como diabéticos<sup>22</sup> y pacientes con enfermedad pulmonar. Actualmente el tratamiento con estos fármacos sólo tiene una contraindicación formal en pacientes afectados de asma bronquial. En pacientes afectados de enfermedad vascular periférica están indicados los beta-bloqueantes con efecto vasodilatador adrenérgico.

Como reflexión final valga la constatación del poco uso del tratamiento  $\beta$ -bloqueante a pesar de los resultados comentados. En el estudio CARDIOTENS<sup>23</sup>, llevado a cabo por la Sociedad Española de Cardiología, se valoraban los fármacos empleados en el tratamiento de pacientes hipertensos y, en el subgrupo de pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, tan solo un 14% seguían tratamiento con beta-bloqueantes.

## Bibliografía

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA *et al.* The epidemiology of heart failure. *Eur heart J* 1997;18:208-25.
2. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-9.
3. Senni M, Tribouilly CM, Rodeheffer RS, *et al.* Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
4. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
5. Díez J, López B, González A, *et al.* Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:507-15.
6. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, *et al.* Effect of chronic beta adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *BR Heart J* 1975;37:1022-36.
7. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, *et al.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group. *Lancet* 1993;342(8885):1441-6.
8. CIBIS investigators. A randomised trial of beta blockade in heart failure; the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994;90:1765-73.
9. CIBIS II study group. The cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
10. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
11. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomised International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
12. The BEST Steering Committee. Design of the Beta-blocker evaluation survival trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995;75:1220-3.
13. Witte K, Thackray S, Banerjee T, Clark AL, Cleland JGF. Update of ELITE-II, BEST, CHAMP and IMPRESS clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000;2:107-12.
14. Australia-New Zealand heart failure research collaborative group. Randomized Placebo-controlled Trial of Carvedilol in patients with Congestive Heart Failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
15. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, *et al.* Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
16. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, *et al.* Prospective, randomised comparison of effect of long term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645-51.
17. Metra M, Nardi M, Giubbini R, *et al.* Effects of short and long term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1668-74.
18. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
19. Lechat PP, Packer M, Chalon S, *et al.* Clinical effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in chronic heart failure; a meta-analysis of double-

blind placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998; 98:1184-91.

20. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, *et al.* Effects of B-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18:560-5.
21. Heindenreich PA, Lee TT, Mossie BM. Effect of B-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
22. Majumdar SR. Beta blockers for the treatment of hypertension in patients with diabetes: exploring the contraindication myth. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(5):435-9.
23. González Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, *et al.* Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. El estudio CARDIOTENS'99. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.