

EOPs:

Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca

Caso Clínico

Concorre a la consulta un paciente de 56 años, sexo masculino, con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (IC) considerada secundaria a miocardiopatía dilatada idiopática. El paciente refiere disnea y fatiga en clase funcional II – III y se encuentra medicado con enalapril 30 mg/día, digoxina y diuréticos. Al examen físico, se detecta TA 120/70, FC 88 lpm, choque de punta desplazado y edema pedio. Trae además un ecocardiograma que informa dilatación ventricular izquierda con deterioro de la función sistólica. En el ECG se observa ritmo sinusal y sobrecarga auricular y ventricular izquierda. El paciente se encuentra sintomático a pesar de la terapéutica y el médico se pregunta si el tratamiento con betabloqueantes le reportaría algún beneficio.

Preguntas que generó el paciente:

- 1) Los betabloqueantes, adicionados al tratamiento convencional con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y diuréticos, ¿mejoran *la supervivencia* de pacientes con IC moderada?
- 2) Los betabloqueantes, ¿disminuyen el número *de internaciones* por descompensación de la IC en este tipo de pacientes?
- 3) Los betabloqueantes, mejoran *la clase funcional* de los pacientes con IC moderada?

Búsqueda bibliográfica en Medline.

Se efectuó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE a través de PubMed, utilizando filtros metodológicos (Queries) para obtener resultados más específicos. Se emplearon como términos MeSH: "beta-blockers", "heart failure" y "dilated cardiomyopathy". Se limitó la búsqueda a ensayos clínicos controlados o meta-análisis sobre pronóstico y tratamiento publicados en los últimos dos años. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron tres meta-análisis y tres ensayos clínicos controlados. Por referencia de colegas se accedió a un ensayo clínico controlado de publicación reciente.

De los tres meta-análisis fue seleccionado el de más reciente publicación, que además era de excelente calidad desde el punto de vista metodológico. Dos de los tres ensayos clínicos comparaban dos betabloqueantes entre sí e incluían un bajo número de pacientes por lo que no se consideraron en el análisis. El tercer trabajo fue seleccionado por referencia de colegas y se accedió a un ensayo clínico publicado recientemente, el cual fue incluido en el análisis.

Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca:

La IC es un problema de gran impacto para la salud pública, su prevalencia continúa aumentando y su mortalidad permanece elevada pese a la aparición de agentes benéficos como los IECA. Es por esto que se continúan buscando estrategias terapéuticas que disminuyan la mortalidad en esta patología.

Un cambio paradigmático se produjo en los últimos años. Durante mucho tiempo, la IC fue vista como una enfermedad producida por una alteración principalmente hemodinámica. Por este motivo, los agentes comúnmente utilizados han sido los vasodilatadores y los inotrópicos. Sin embargo, evaluados en ensayos clínicos controlados, estas estrategias no han demostrado ser beneficiosas a largo plazo. Al considerar nuevos mecanismos fisiopatológicos en la IC, se plantearon las nuevas estrategias terapéuticas. Sabemos ahora que la activación del sistema nervioso simpático es uno de los principales mecanismos compensadores en la misma. Existen estudios

que demuestran una correlación entre los niveles de norepinefrina plasmática y la magnitud de la disfunción ventricular. El tono adrenérgico aumentado en forma crónica ejerce efectos deletéreos sobre el sistema circulatorio provocando sobrecarga intracelular de calcio y empeoramiento de la función contráctil; produciendo aumento del tono vascular periférico, incremento del consumo de oxígeno y alteración de la función diastólica ventricular. La respuesta del organismo a estos efectos tóxicos es la disminución del número de receptores β_1 (fenómeno de "down-regulation") y de la sensibilidad de los receptores β_2 . Estos hallazgos han llevado a distintos investigadores a proponer que los betabloqueantes podrían ser útiles en el tratamiento de la IC. Los mecanismos de acción propuestos son los siguientes: inhibición de la acción tóxica adrenérgica, aumento del número de receptores β ; mejoría de la función diastólica por reducción de la frecuencia cardíaca, disminución del consumo de oxígeno; y efecto antiarrítmico. Estas drogas, que inicialmente se consideraban contraindicadas debido a sus efectos adversos a corto plazo, comenzaron a probarse en los estudios suecos de la década del 70'. Desde entonces, numerosos estudios clínicos controlados han demostrado mejoría de la función ventricular con efecto variable sobre los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, el efecto sobre la mortalidad era controvertido.

Resumen de los trabajos encontrados:

1) Clinical effects of β_1 β_2 -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Philippe Lechat, Milton Packer, Stephan Chalon, et al. *Circulation*. 1998;98:1184-1191

Estos autores realizaron un meta-análisis de todos los estudios disponibles de beta bloqueantes en IC aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Utilizaron datos originales y evaluaron diversos puntos finales desde el punto de vista clínico. Se incluyeron 18 estudios que cumplían los requisitos.

Analizaron en total 3023 pacientes; 1305 recibieron placebo (Grupo P) y 1718 Betabloqueantes (Grupo BB). La etiología de la IC fue 51% idiopática y 49% isquémica. La mayoría de los pacientes estaban en clase funcional II-III pese al tratamiento con diuréticos, digital e IECA. Entre un 0 y 5% estaban en clase funcional IV.

La mortalidad global del Grupo P fue de 11.9% vs 7.5% del Grupo BB (RRR* 32%, IC95% 12% a 47%, p= 0.003). La hospitalización por insuficiencia cardíaca fue de 17.1% vs 9.6% respectivamente (RRR* 41%, IC95% 26% a 52%, p 0.001). Cuando se analizaron estos dos últimos puntos finales combinados (mortalidad + internación por IC) se observó 25.4% en el Grupo P y 16% en el Grupo BB (RRR* 37%, IC95% 24% a 49%, p<0.001). Por otro lado los pacientes que recibieron Betabloqueantes experimentaron una mejoría del 32% en la clase funcional (según la NYHA) (IC95% 1% a 74%, p=0.04) y también un aumento del 29% en la fracción de eyección (p<0.001). Asumiendo un tiempo de tratamiento igual al promedio de seguimiento (7 meses), se necesita tratar a 38 pacientes para evitar 1 muerte, 24 para evitar una hospitalización y solo 15 para el punto final combinado.

Se concluye que el tratamiento con beta bloqueantes en pacientes con IC se asocia con mejoría hemodinámica, de la fracción de eyección, sintomática y probablemente de mortalidad. Este último punto debe ser aclarado por nuevos estudios y abre el interrogante acerca de si la selectividad del betabloqueante influye en los resultados.

2) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (IBIS II: randomized trial). Lancet 1999;353:9-13

Este estudio utilizó bisoprolol, un betabloqueante selectivo e incluyó 2647 pacientes asignados en forma aleatoria a recibir bisoprolol o placebo. Los pacientes tenían IC sintomática en clase funcional III (83%) o IV (17%) y fracción de eyección ≤ 0.35 (promedio = 0.275 ± 0.06). Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables en las últimas seis semanas y tratados con IECA y diuréticos. La edad promedio fue de 61 años, 42.5% de los pacientes recibieron la dosis máxima prefijada de 10 mg/día y 11.5% 7.5 mg/día. El seguimiento promedio fue de 1.3 años.

Eventos: La mortalidad total en el grupo bisoprolol fue del 11.8% vs 17.3% en el grupo placebo (p 0.0001). La mortalidad anual estimada fue de 8.8 y 13.2% respectivamente, (RR* 0.66 IC95% 0.54-0.81, p>0.001)

La mortalidad de causa cardiovascular en el grupo bisoprolol fue del 9% vs 12% en el grupo placebo (RR 0.71, IC95% 0.56 a 0.90, p 0.0049).

En el grupo bisoprolol hubo un 33% de internaciones (por todas las causas) vs un 39% en el grupo placebo (RR 0.80, IC95% 0.71 a 0.91, p 0.0006).

En ambos grupos la frecuencia de suspensión de la droga fue del 15%.

El estudio concluye que la adición de bisoprolol a pacientes estables con IC moderada tratados con IECA y diuréticos tiene un efecto beneficioso tanto en términos de sobrevida como de frecuencia de internaciones.

3) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-07

Este estudio, resumido y comentado en este número de EVIDENCIA, utilizó metoprolol, un betabloqueante selectivo y enroló 3991 pacientes (1990 asignados a recibir metoprolol y 2001 asignados a recibir placebo) con IC sintomática en clase funcional II (41%), III (55%) o IV (3-4%) y fracción de eyección ≤ 0.40 (promedio = 0.28 ± 0.07). Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables en las últimas seis semanas y tratados con IECA y diuréticos. La edad promedio fue de 64 años y la dosis promedio de metoprolol utilizada fue de 159 mg/día (64% de los pacientes recibieron la dosis máxima prefijada de 200 mg/día). El seguimiento promedio fue de un año y no hubo ninguna pérdida.

Eventos: La mortalidad total en el grupo metoprolol fue del 7.2% vs

11% en el grupo placebo (RR 0.66, IC95% 0.53 a 0.81, p <0.001). La mortalidad de causa cardiovascular en el grupo metoprolol fue del 6.4% vs 10% en el grupo placebo (RR 0.62, IC95% 0.50 a 0.78, p < 0.001).

La muerte súbita en el grupo metoprolol fue del 4% vs 6.6% en el grupo placebo (RR 0.59, IC95% 0.45 a 0.78, p 0.0002).

La muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca en el grupo metoprolol fue del 1.5% vs 2.9% en el grupo placebo (p 0.0023, RR 0.51 IC 95% 0.33-0.79)

La frecuencia de suspensión de la droga fue del 14% en el grupo metoprolol y 15% en el grupo placebo.

El estudio concluye que la adición de metoprolol a pacientes estables con IC moderada tratados con IECA y diuréticos reduce la mortalidad total y de causa cardiovascular, tanto por progresión de la IC como por muerte súbita.

Conclusiones:

Debemos mencionar, que tanto el estudio CIBIS II como el MERIT-HF debieron suspenderse precozmente debido el efecto beneficioso de los betabloqueantes en la IC.

En el momento actual, existe evidencia grado I que sustenta el uso de betabloqueantes en pacientes con diagnóstico de IC CF I-III y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en fase clínica estable y previamente tratados con IECA, drogas cuya utilidad ya ha sido claramente establecida. Si bien se han utilizado diferentes betabloqueantes en los diferentes trabajos, aquellos que cuentan con mayor evidencia son el carvedilol, el bisoprolol (no disponible en Argentina) y el metoprolol. De ellos, el único aprobado para el tratamiento de IC hasta el momento es el carvedilol. El MERIT y el CIBIS II mostraron que los betabloqueantes selectivos tienen beneficio sobre mortalidad por lo que se sustenta el efecto de clase.

Con respecto a las preguntas generadas por nuestro paciente, podemos afirmar que existe evidencia de que los betabloqueantes disminuyen la mortalidad, la internación por IC, mejoran la fracción de eyección y aparentemente mejoran la clase funcional (aunque en este último aspecto no hay evidencia tan contundente).

Existen algunas preguntas pendientes que están siendo investigadas en estudios actualmente en curso:

- 1) Pacientes en clase funcional IV (COPERNICUS)
- 2) Pacientes asintomáticos
- 3) Pacientes con disfunción diastólica
- 4) Pacientes con IC post- infarto de miocardio (CAPRICORN)
- 5) Comparación entre carvedilol y agentes selectivos (COMET)

*Ver Glosario

Dra. Vilma Irazola

Servicio de Cardiología. Hospital de Clínicas José de San Martín.

Dr. Pablo Perel

Servicio de Cardiología. Hospital de Clínicas José de San Martín.

Dra. María Recondo

Centro Medicus. Capital Federal.