

Nota Farmacológica

Carvedilol: Nuevas Indicaciones para un beta-bloqueante

Introducción

Los bloqueantes han demostrado una reducción del riesgo de muerte e internaciones en pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada^{1,2}, pero poco se sabía hasta hace poco, de su eficacia en la insuficiencia cardíaca severa y cuando existe falla ventricular izquierda (VI) luego de un infarto agudo de miocardio (IAM). El β -bloqueante más investigado en estos dos escenarios clínicos fue el carvedilol, un bloqueante de los receptores β_1 y β_2 .³ El objetivo de esta nota farmacológica es el de revisar la evidencia que sustenta el cambio en las guías de manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) crónica severa y de la disfunción ventricular izquierda luego de un IAM. El carvedilol se agrega a la lista de drogas de uso común en estas patologías (digoxina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos: furosemida y espironolactona)

Evidencia de efectividad Insuficiencia cardíaca crónica severa

Estudio COPENICUS.³ Es un ECA doble ciego, que evalúa el efecto del carvedilol sobre la mortalidad en los pacientes con ICC severa por cardiomiopatía isquémica o no isquémica (con síntomas en reposo o mínimos esfuerzos, NYHA CF III y IV). Se incluyeron 2289 pacientes, 1133 recibieron placebo y 1156 carvedilol (edad promedio: 63,4 años, 80% hombres). Los criterios de exclusión fueron: ICC causada por valvulopatía primaria no corregida o cardiomiopatía reversible; con indicación de trasplante cardíaco, enfermedad renal, pulmonar o hepática severa; o contraindicación absoluta al uso de un β -bloqueante. Al igual que los antecedentes de revascularización coronaria, IAM, ACV o taquicardia ventricular con repercusión hemodinámica en los 2 meses precedentes. Asimismo fueron excluidos del estudio los pacientes que recibieron un bloqueante alfa, bloqueante de canales de calcio o un antiarrítmico clase 1, en el mes previo; o un β -bloqueante en los 2 meses previos y aquellos con una TA sistólica < 85 mm Hg, frecuencia cardíaca < 68 lpm, creatinina sérica > 2.8 mg/dl, potasemia < 3,5 mmol/L o > 5.2. Podían recibir digital, nitratos, hidralazina, espironolactona, amiodarona y diuréticos más IECA. La dosis de mantenimiento del carvedilol fue de 25 mg dos veces por día. La media de seguimiento fue de 10,4 meses, durante los cuales no hubo pérdidas. Hubo una reducción del riesgo de muerte del 35% en el grupo carvedilol (IC 95%, 19 a 48%; p=0,00013). El riesgo acumulativo de muerte a un año fue del 18,5% en el grupo placebo y de 11,4% en el grupo carvedilol. Como resultados secundarios se realizaron análisis de subgrupos y el efecto de la combinación del riesgo de muerte con el de internaciones.⁴ El grupo carvedilol tuvo una RRR 24% de muerte en combinación con el riesgo de internaciones por cualquier causa (p=0,00004). El beneficio también se vio reflejado en los pacientes de más alto riesgo (aquellos con fallas cardíacas recientes o recurrentes o depresión de la función miocárdica marcada), en quienes se observó una RRR 33% (p=0,002) en el riesgo de internaciones separado del de muerte, internaciones por causas cardiovasculares, por ICC y por cualquier causa. El tiempo (en días) de internación se redujo un 27% (p=0,0005) y el número total de internaciones un 20% (p=0,002)

Los efectos adversos severos fueron: 45,5% en placebo y 39% en carvedilol (p=0,002). En el grupo carvedilol se observaron menor frecuencia de los siguientes efectos adversos, en comparación con

placebo: empeoramiento de la ICC, muerte súbita, shock cardiogénico y taquicardia ventricular (p< 0.05).

En conclusión, en este estudio se demostró que el uso de carvedilol en pacientes con ICC con síntomas a pequeños esfuerzos y en reposo, disminuye la morbi-mortalidad, incluyendo reducción de la tasa de internaciones por ICC, causas cardiovasculares y cualquier otra causa.^{3,4} Ver Tabla 1.

Tabla 1: Carvedilol y Placebo en el manejo de ICC severa

Resultados principales a 1 año	Carvedilol	Placebo	RRR (95% IC)	NNT (IC)
Riesgo de muerte	11%	19%	35% (19-48)	15 (10-25)
Riesgo combinado de muerte y/u hospitalización	42%	53%	24% (13-33)	10 (7-15)

Fuente de financiamiento: GlaxoSmithK

Disfunción ventricular izquierda post Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

Estudio CAPRICORN⁵: Es un ECA doble ciego multicéntrico, controlado contra placebo, que evaluó el efecto del carvedilol sobre la morbimortalidad en pacientes con falla ventricular izquierda luego de presentar un IAM. Se incluyeron 1959 pacientes, 984 en el grupo placebo y 975 en el grupo carvedilol (edad promedio: 63 años, 74% hombres). Los criterios de inclusión fueron: edad > 18 años, IAM estable y definido dentro de los 3 a 21 días previos a la randomización, Fracción de eyección (FE) VI < 40%; índice de motilidad parietal < 1.3; tratamiento con IECA por > 48hs con una dosis estable > 24hs; y si el paciente tenía ICC: tratamiento con diuréticos e IECA. Criterios de exclusión: ICC no controlada, angina inestable, y la necesidad de diuréticos IV o inotrópicos. La tasa de seguimiento fue del 100% con una duración media de 1.3 años. La dosis de inicio fue de 6,25 mg de carvedilol 2 x día; hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 25 mg 2xd. Los resultados primarios fueron mortalidad por todas las causas. Esto último fue modificado a mortalidad por todas las causas combinado con internaciones por causas cardiovasculares ya que en un análisis enmascarado se observó que la mortalidad global era menor que la que se había predecido, con lo cual el poder y el tamaño de la muestra originales no eran suficientes. Los Resultados secundarios fueron muerte súbita, internación por ICC aguda, IAM no fatal recurrente y muerte por todas las causas combinado con IAM no fatal recurrente. Los resultados principales se pueden ver en la Tabla 2. La mortalidad por todas las causas y CV junto a IAM no fatal recurrente fueron menos frecuentes en el grupo carvedilol en comparación con placebo. La conclusión fue que la adición de carvedilol en el manejo a corto plazo del IAM redujo la mortalidad por todas las causas y CV, así como también el IAM no fatal recurrente en pacientes con falla ventricular izquierda.

Tabla 2: Carvedilol vs Placebo en el manejo agudo de IAM

Resultados Principales	Carvedilol	Placebo	RRR (95% IC)	NNT (IC)
Mortalidad x todas las causas	12%	15%	22% (3-38)	30 (16-244)
Mortalidad CV	11%	14%	24% (4-40)	29 (16-185)
IAM no fatal	3%	6%	40% (9-60)	44 (24-223)
Mortalidad x todas las causas o IAM no fatal	14%	20%	27% (11-40)	20 (12-52)

Fuente de financiamiento: GlaxoSmithK.

Conclusiones

Luego de revisar la mejor evidencia disponible hasta el momento en lo concerniente al tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica severa y la falla de VI post-IAM, se pueden sacar algunas conclusiones que lleven a un cambio en la práctica clínica. La FDA aprobó el uso de Carvedilol para las siguientes indicaciones (Guías de American College of Cardiology- American Heart Association, ACC-AHA):

- Disfunción Ventricular Izquierda asintomática (NYHA Clase funcional I): FE < 35 a 40%
- Insuficiencia Cardíaca sintomática: (NYHA CF II, III y algunos pacientes IV): FE < 35 a 40% sin sobrecarga del LEC.
- Falla ventricular izquierda luego de un IAM. (aprobado por FDA el 8/01/2003)(6,7) Esta última indicación corresponde al estudio CAPRICORN ya comentado

Las contraindicaciones son:

- Internación en Terapia Intensiva o Unidad Coronaria
- Evidencia de sobrecarga de líquidos o severa depleción de volúmen
- Reciente requerimiento de tratamiento con drogas inotrópicas positivas intravenosas.
- Hiperreactividad bronquial que requiera tratamiento con agonistas B2 inhalatorios
- Bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco avanzado sin marcapasos.⁽⁶⁾

Dra. Gabriela Analia Lewin [Medica de Familia. Research associate. Chalmers Research Group. Universidad de Ottawa. Canada]

Referencias

1. Parker M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
3. Parker 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
4. Parker M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194-99.
5. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
6. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. B-blockers in Heart Failure, Clinical Applications. *JAMA* 2002;287:890-7.
7. FDA Advisory Committee Recommends Use of Coreg (Carvedilol) for Heart Attack Patients With Impaired Cardiac Function. 8/01/2003. www.fda.gov
8. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. B-blocker Therapy in Heart Failure. Scientific Review. *JAMA* 2002;287:883-9.
9. Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effect of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF Trial. *Clin Cardiol* 1999;22:V30-V35.
10. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999;353:9-13.

Existen múltiples estudios que demostraron la eficacia de los β -bloqueantes en reducir la mortalidad en pacientes con Insuficiencia cardíaca⁸. Las drogas más estudiadas fueron: Metoprolol (MERIT-HF, 1999)⁹; Bisoprolol (CIBIS II, 1999)¹⁰ y Carvedilol (US Carvedilol, 1996)¹. Otros estudios no demostraron este beneficio: MDC, 1993 con metoprolol; CIBIS-I, 1994 con Bisoprolol y BEST, 2001 con Bucindolol.

Siguiendo las guías de práctica clínica se puede concluir que para el tratamiento de la ICC severa además del uso de diuréticos: furosemida y espironolactona, IECA y Digoxina, se debería sumar el uso de un β -bloqueante como el Carvedilol, si se encuentran los criterios anteriormente citados.

La pregunta que queda pendiente es si estos efectos son generalizables al resto de las drogas del mismo grupo, en otras palabras, si esto es un "efecto de grupo". Harán falta más estudios o más experiencia para responder esta pregunta.

