

USO DE BLOQUEADORES EN LA FALLA CARDIACA CRÓNICA

Diego Esteban Santa María*, Juan Camilo Velásquez*, Roberto Vélez*

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son de alta prevalencia en el hemisferio occidental incluyendo a la población colombiana. Se estima que las enfermedades cardiovasculares seguirán aumentando su prevalencia e incidencia en las décadas siguientes. Por esto, el mundo científico debe hacer un esfuerzo tanto para reducir la incidencia como también para mejorar los tratamientos para hacerlos más efectivos y eficientes. La insuficiencia cardíaca hace parte de las enfermedades cardiovasculares de alta prevalencia en nuestro medio, y por tanto optimizar su tratamiento es una prioridad.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se enfoca en disminuir la retención de líquidos, aumentar la contractilidad del miocardio y disminuir el trabajo cardíaco.(1) Esto se hace utilizando diuréticos, digitálicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS). La introducción de los *betabloqueadores* en el tratamiento de la falla cardíaca fue inicialmente sugerida en 1975 por estudios realizados por Waagstein y colaboradores en Suecia, quienes informaron que dichos fármacos, principalmente el metoprolol, disminuían los síntomas

y mejoraban la tolerancia al ejercicio y los parámetros hemodinámicos en individuos con falla cardíaca de leve a grave [clases II a IV de New York Heart Association (NYHA)].(2) Posteriormente, varios estudios clínicos pequeños reforzaron las observaciones iniciales de Waagstein aunque ninguno fue lo suficientemente grande para ser definitivo en cuanto a cambios en la mortalidad. El advenimiento de nuevos *betabloqueadores* con propiedades adicionales sumado a la realización de grandes estudios, ha generado una inquietud mayor para la utilización de dichos fármacos en el tratamiento de la falla cardíaca.

El objeto de la siguiente revisión es hacer un recuento de la evidencia clínica del uso de *betabloqueadores* en la falla cardíaca presentada en algunos estudios y correlacionarla con factores *fisiopatológicos*. El enfoque se dirige hacia el análisis de la definición, epidemiología, clasificación, y fisiopatología de la falla cardíaca, los blancos *fisiopatológicos* del los *betabloqueadores*, y las conclusiones más significativas de los estudios clínicos con los fármacos *carvedilol*, *metoprolol*, y *bisoprolol*.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN Y FISIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Se considera insuficiencia cardíaca el estado fisiopatológico en el cual una anomalía de la función cardíaca es responsable de la incapacidad del corazón para bombear la sangre a un ritmo necesario para cumplir los requerimientos de los tejidos metabolizantes y/o de requerir unas presiones de llenado anormalmente altas.(1)

La insuficiencia cardíaca es causada frecuentemente por una falla del miocardio en sí o por factores extramiocárdicos que llevan a su disfunción. Un corazón normal puede entrar en falla cuando se ve sometido a una sobrecarga, como puede ser una crisis hipertensiva aguda, una valvulopatía o un tromboembolismo pulmonar. Los ventrículos responden a la sobrecarga hemodinámica con desarrollo de hipertrofia, la cual puede ser de tipo excéntrico o concéntrico dependiendo de la so-

* Estudiantes Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud CES.

brecarga de volumen o de la presión, respectivamente.(1)

Dentro de la historia natural de la insuficiencia cardiaca, hay generalmente una causa subyacente y una causa precipitante. Entre las causas subyacentes más comunes podemos citar las valvulopatías, se encuentran las infecciones, la anemia, tirotoxicosis, las arritmias, la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio y los excesos físicos y dietéticos. (1)

2.2 CLASIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca se ha clasificado de diversas maneras:

- Insuficiencia cardiaca de alto y bajo gasto. La insuficiencia cardiaca de bajo se presenta en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y enfermedad valvular entre otras. En este tipo de insuficiencia el corazón esta sometido a una carga hemodinámica que no permite su eficacia como bomba. En la insuficiencia cardiaca de gasto elevado, el corazón no presenta ninguna anomalía en su mecanismo de bombeo. En este caso el problema reside en que hay una sobrecarga por un retorno venoso excesivo. Este tipo de insuficiencia se presenta en pacientes con patologías como las anemias, el beriberi, la tirotoxicosis, las fistulas arteriovenosas, y el embarazo. (1)
- Insuficiencia cardiaca aguda o crónica. La insuficiencia cardiaca aguda se presenta después de que el paciente esta en buenas condiciones y entra abruptamente en falla, como por ejemplo, después de un infarto agudo de miocardio o una ruptura valvular cardiaca. Por el contrario la insuficiencia cardiaca crónica es un cuadro lentamente progresivo que se presenta en pacientes con enfermedad valvular e hipertensión entre otras. (1)
- Insuficiencia cardiaca derecha, izquierda o global. Los anteriores tipos de insuficiencia cardiaca se diferencian sustancialmente en sus manifestaciones clínicas, las cuales dependen de la acumulación retrógrada de líquido. En la de tipo izquierdo, los síntomas son pulmonares y en la de tipo derecho, los síntomas son sistémicos. En la insuficiencia cardiaca global, hay síntomas tanto sistémicos como pulmonares. (1)

Insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica. La insuficiencia cardiaca sistólica consiste en la incapacidad de expulsar la cantidad de sangre suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos por anomalías de la contracción miocárdica. La insuficiencia cardiaca diastólica es la incapacidad del corazón para relajarse y llenarse normalmente. (1)

Según la clasificación de New York Heart Association:

- Grado I: enfermedad cardiaca sin limitaciones para la actividad física.
- Grado II: leve limitación para la actividad física, estable en reposo, pero con actividad física puede resultar fatiga, palpitaciones, disnea y/o angina.
- Grado III: marcada limitación en la actividad física, normal en reposo pero se produce fatiga, palpitaciones, disnea o angina con la mínima actividad.
- Grado IV: incapacidad de desarrollar cualquier actividad, con síntomas en reposo.(3)

2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

- La disnea, es el síntoma más frecuente de la falla cardiaca. Durante los estadios iniciales se observa con el ejercicio y luego va progresando paralelamente con la insuficiencia. (1)
- La Ortopnea, se produce por la redistribución del flujo hacia los vértices pulmonares, y la elevación del diafragma. (1)
- La respiración de Cheyne-Stockes se caracteriza por una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la Pco₂. Existe una fase apnéica, durante la cual disminuye la Po₂ y aumenta la Pco₂ en sangre arterial; estos cambios estimulan el centro respiratorio deprimido generando hiperventilación e hipocapnia, que preceden otra fase de apnea. (1)
- Fatiga y debilidad. (1)
- Confusión, cefalea, y otros síntomas cerebrales, debidos a la hipoxemia.(1)

2.4 HALLAZGOS AL EXAMEN FÍSICO

En la falla cardiaca se puede presentar hipotensión, acrocianosis, taquicardia sinusal, aumento de la pre-

sión venosa con ingurgitación yugular, S3 y S4, crépitos y matidez bibasal, edema de miembros inferiores, ascitis, hepatomegalia, ictericia por disminución de la función hepática y caquexia cardíaca por un aumento en las concentraciones del TNF, aumento del metabolismo, anorexia, y disminución de la absorción intestinal por la congestión venosa. (1)

2.5 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.

Hay un marcado aumento en las cavidades cardíacas, signos de edema pulmonar, derrame pleural, distensión de las venas pulmonares, y cefalización del flujo sanguíneo. (1)

2.6 TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

El tratamiento de la falla cardíaca se debe enfocar en remover la causa precipitante, corregir la causa de base y/o controlar el estado congestivo.

Para controlar el estado congestivo, se debe:

- Disminuir la retención de sodio y agua.
- Disminuir el trabajo cardíaco, incluyendo la pre y la postcarga.
- Aumentar la contractilidad miocárdica. (1)

Un aspecto importante en el manejo de la falla cardíaca es el control de la retención excesiva de líquidos causante de la hipervolemia y de la expansión de volumen del líquido intersticial que son responsables del aumento de la precarga. Esto se logra mediante la restricción de sal en la dieta (la falla cardíaca leve mejora sólo con ésta medida) y los diuréticos, entre los cuales tenemos:

- Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida)
- Diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico y bumetanida)
- Ahorradores de potasio (antagonistas de la aldosterona, triamtereno, y amilorida) (1)

El aumento de la poscarga en la insuficiencia cardíaca está dado por una activación de sostenida del sistema adrenérgico, aumento de las catecolaminas circulantes, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un aumento en los niveles de la ADH; esto se controla con el uso de vasodilatadores entre los cuales tenemos:

- Nitroprusiato de Sodio (en el manejo de la falla cardíaca aguda)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS): Enalapril, Captopril, etc.
- Antagonistas de los canales de calcio: Verapamilo, Diltiazem, etc.
- Nitroglicerina. (1)

El otro componente importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es el aumento de la contractilidad miocárdica por medio de los glucósidos cardíacos (digital). Estos aumentan la contractilidad y el período refractario del nodo AV, por lo tanto disminuye la frecuencia cardíaca y aumenta el inotropismo, mejorando el estado circulatorio por inhibición del estímulo simpático. Al estimular la contracción miocárdica, aumentan el gasto y la frecuencia, se promueve la diuresis, disminuye la presión y los volúmenes finales sistólico y diastólico, disminuyendo la congestión pulmonar. (1)

Los usos terapéuticos del digital son: insuficiencia cardíaca con flutter y fibrilación auricular, infarto agudo del miocardio e hipertensión arterial. Se debe tener precaución con la intoxicación digitalica (5-10 dosis mínima efectiva) sobretodo en terapia coadyuvante con diuréticos tiazídicos, de asa o en hipokalemia. (1)

También se usan aminas simpaticomiméticas para mejorar la contractilidad miocárdica. La dopamina a dosis bajas (1-2 mg/kg./día) actúa a nivel de los receptores D 1 de la vasculatura renal, vasodilatando las arterias renales y mesentéricas, aumentando el flujo renal y mesentérico y la excreción de sodio. A dosis altas estimula los receptores beta 1 cardíacos aumentando el inotropismo pero induciendo taquicardia, y a dosis mas altas, estimula los receptores alfa elevando la presión arterial.(1)

2.7 CRITERIOS DE MEJORÍA EN LOS PACIENTES CON FALLA CARDIACA.

Básicamente, se tienen en cuenta los aspectos clínicos y funcionales para evaluar la mejoría del grado de falla cardíaca de un paciente. Los pacientes que con el tratamiento adecuado presentan mejoría sintomática y clínica, por ejemplo: disminución de la

dísnea y la ortopnea, se puede considerar que han evolucionado satisfactoriamente y si además aumen-

ta la fracción de eyección, queda constatada una mejoría objetiva y funcional del estado cardiovascular.

3. BLANCOS FISIPATOLÓGICOS DE LA TERAPIA BETABLOQUEADORA EN LA FALLA CARDIACA

El tratamiento de la falla cardiaca ha sufrido cambios considerables en los últimos tiempos; a pesar de que las terapias diurética, vasodilatadora y digitálica se mantienen como el principio más importante, y cada día es más sólida la evidencia de que la inhibición neurohumoral mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes, tiene un impacto sustancial en la morbimortalidad.(4)

Anteriormente se creía, que la terapia betablo-queadora conducía a un empeoramiento de todos los parámetros hemodinámicos en los pacientes con falla cardiaca debido a la acción inotrópica negativa de dichos agentes, sin embargo actualmente es claro que los betabloqueadores tienen la capacidad de neutralizar aspectos centrales de la fisiopatología de la enfermedad. Dentro de los factores que explican la disminución de la morbimortalidad están, la protección miocárdica asociada a la disminución de la hiperactividad simpática, estabilización del ritmo asociada a un aumento del umbral para la fibrilación, restauramiento de los reflejos fisiológicos llevado a cabo mediante la reversión del proceso denominado "downregulation" que tiene como actores centrales a los receptores de las catecolaminas presentes en la membrana celular, y la disminución de la frecuencia cardiaca que lleva a un mejor desempeño contráctil.(4)

La protección miocárdica y la estabilización del ritmo asociadas con los betabloqueadores son explicadas por su efecto bradicardizante, por la disminución de la sobrecarga intracelular de calcio y por la inhibición del automatismo posdespolarización. Lo anterior, lleva a una disminución en la aparición de fibrilación ventricular incidental y por lo tanto, de muerte súbita. Esto no explica la mejoría franca observada en el desempeño hemodinámico, pero es probable que el restauramiento de reflejos fisiológicos como el barorreceptor juegue un papel más determinante al respecto. (4)

El mecanismo del reflejo barorreceptor esta alterado en la falla cardiaca. Un reflejo barorreceptor normal consiste en la activación simpática que ocurre como resultado de un bajo gasto cardiaco que conlleva a un aumento en la tensión arterial. Al parecer la razón que explica la disminución de la efectividad del reflejo barorreceptor como mecanismo compensador de la falla cardíaca, es el fenómeno conocido como "downregulation", por medio del cual los receptores de catecolaminas presentes en la membrana celular de algunas células cardíacas son internalizados como fenómeno secundario al constante flujo simpático lo cual hace que no sean vulnerables al estímulo hormonal. La terapia betabloqueadora al disminuir el flujo simpático, promueve la exposición de los receptores de las aminas simpaticomiméticas nuevamente sobre la membrana celular lo cual puede explicar parte de la mejoría en el desempeño contráctil y en los parámetros hemodinámicos de estos pacientes. (4)

A pesar de todos los mecanismos descritos anteriormente, se cree que el factor de mayor significancia en la actividad terapéutica de los betabloqueadores es la reducción de la frecuencia cardiaca, que lleva a una mayor eficiencia del tejido miocárdico. En un corazón sano, bajo circunstancias normales, la fuerza de la contracción miocárdica aumenta proporcionalmente con la frecuencia cardiaca, dicho mecanismo es conocido como el fenómeno de "Bowditch-Treppe". Las observaciones realizadas hasta hoy, sugieren que un corazón en falla ha sufrido cambios fenotípicos que llevan a una alteración de la homeostasis del calcio y que no permiten que este fenómeno ocurra normalmente. De hecho, estos pacientes se deterioran desde el punto de vista hemodinámico y clínico a medida que aumenta su frecuencia cardiaca, evidenciando una franca disminución en la fracción de eyección y el índice cardíaco. Por el contrario la disminución de la frecuencia cardiaca mejora el desempeño contráctil de estos individuos. (4)

Preparaciones de miocardio humano obtenidas de corazones terminales en el momento del trasplante cardíaco, muestran consistentemente una inversión de la relación fuerza-frecuencia con desempeño óptimo a frecuencias entre 30 y 40 latidos por minuto. El aumento de la fuerza de contracción a frecuencias cardíacas cada vez menores ha sido denominado "inotropismo dependiente de frecuencia". Las razones por las cuales ocurre una inversión de la relación fuerza-frecuencia en corazones en falla, han sido estudiadas ampliamente y se ha llegado a la conclusión de que los procesos de acoplamiento entre la excitación y la contracción están alterados de una manera muy específica que permite trastornos típicos en la homeostasis del calcio. (4)

Normalmente ingresa calcio a la célula miocárdica durante el potencial de membrana, esto a su vez promueve la liberación del calcio que está almacenado en el retículo sarcoplásmico hacia el citosol (liberación de calcio inducida por el calcio). La concentración de calcio libre en el citosol aumenta progresivamente lo que hace que dicho ión interactúe con el complejo troponina-tropomiosina, luego ocurre la interacción adenina-miosina llevándose a cabo la contracción. Posteriormente los iones de calcio se disocian del complejo troponina-tropomiosina, quedando libres nuevamente en el citosol para ser reciclados hacia el retículo sarcoplásmico por medio de una bomba ATPasa (ATPasa del retículo sarcoplásmico). (4)

En la falla cardíaca crónica se ha observado que la ATPasa del retículo sarcoplásmico no está lo suficientemente expresada. En algunos casos la enzima puede incluso ser anormal, por lo tanto el calcio no se remueve desde el citosol hacia el retículo sarcoplásmico al final de la contracción de una forma adecuada. Dicho fenómeno explica que la concentración citosólica de calcio aumente proporcionalmente con la frecuencia cardíaca debido a que el tiempo

diastólico disminuye progresivamente a mayores frecuencias y por lo tanto, el intervalo disponible para reciclar el calcio nuevamente hacia el retículo sarcoplásmico es cada vez menor. Así, menos calcio estará disponible para la siguiente liberación de calcio inducida por calcio y para la iniciación de la contracción, lo cual lleva a la acumulación de iones de calcio libre en el citosol al final de la diástole. Lo anterior, puede causar a un retardo en la relajación y por lo tanto a falla cardíaca diastólica. En la mayoría de los casos no ocurre un exceso de calcio citosólico en diástole, sino más bien una disminución del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico, por razones que serán expuestas a continuación. (4)

La disminución de la disponibilidad del calcio en el corazón en falla se debe principalmente a una reducción de su almacenamiento en el retículo sarcoplásmico. Esto es explicado por las alteraciones presentes en la expresión y estructura de la ATPasa del retículo sarcoplásmico. Experimentalmente se ha demostrado que el RNA mensajero para dicha enzima está reducido en la falla cardíaca crónica. ¿Qué pasa entonces con el calcio que no es almacenado? Lo primero en pensar sería que se acumula progresivamente en el citosol; sin embargo esto solo se observa en algunos casos ya que existe un mecanismo adicional que extrae el calcio de la célula como es la bomba sodio-calcio presente en el sarcolema. De hecho, la expresión y la actividad de dicha bomba están aumentadas en la falla cardíaca crónica, por lo tanto el calcio citosólico es extraído eficazmente de la célula. (4)

Una consecuencia más de las alteraciones a nivel de la bomba de sodio-calcio, es la tendencia del miocito privado de calcio y sobrecargado de sodio, a desarrollar pos-despolarizaciones tardías y actividad desencadenada, lo cual puede ser la base de la ectopia ventricular y las arritmias en la falla cardíaca.

4. ESTUDIOS CLÍNICOS

4. Estudios Clínicos.

El uso de betabloqueadores en falla cardíaca está ampliamente documentado en la literatura médica. De todos los betabloqueadores utilizados fue-

ron escogidos para analizar el carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol ya que estos fármacos están respaldados por estudios con una amplia muestra de pacientes, randomizados, estratificados, doble ciegos, controlados, y que poseen significancia estadística.

4.1 CARVEDIDOL.

El carvedidol es un betabloqueador no selectivo con efectos alfabloqueadores y que a diferencia de los otros betabloqueadores tiene propiedades antioxidantes, disminuye los niveles de norepinefrina en corazón y no estimula el incremento de los receptores beta. El carvedidol ha demostrado efectos benéficos en varios aspectos en el manejo de la falla cardíaca, tanto en la disminución de la morbimortalidad como en los valores hemodinámicos.(5)

En un estudio del *New England Journal of Medicine* (NEJM) "The effect of carvedidol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure", se concluyó que la administración de carvedidol a pacientes con falla cardíaca en tratamiento con digoxina, diuréticos, e IECAS, reduce el riesgo de muerte y a la vez el riesgo de hospitalización por razones cardiovasculares. Este era un estudio doble ciego, controlado, estratificado, con placebo, que ingresó 1094 pacientes con un mínimo de tres meses de síntomas de falla cardíaca con una fracción de eyección menor de 35 %. Los pacientes con falla cardíaca leve, moderada o severa, eran randomizados a cuatro protocolos donde recibían placebo o carvedidol, además de la terapia con digoxina, diuréticos e IECAS. El seguimiento realizado a los pacientes era durante seis meses y se cuantificaban las muertes o las hospitalizaciones por razones cardiovasculares. El estudio encontró que la tasa de mortalidad en el grupo placebo era del 7.8 % mientras, que en el grupo de carvedidol era del 3.2 %. La reducción de muerte atribuible al carvedidol era del 65 % (con 95 % de intervalo de confianza 39 – 80 %, $p < 0.001$), además comparando el carvedidol con el placebo este demostró una disminución del 27 % en el riesgo de hospitalizaciones por causas cardiovasculares (19.6 % vs. 14.1 %, $p = 0.036$). Inclusive, los pacientes con carvedidol presentaban una reducción del 38 % del riesgo de hospitalización o muerte combinadas. También se vio que el placebo presentaba más empeoramiento de la falla cardíaca y efectos secundarios que el carvedidol. Estos hallazgos confirman resultados vistos en otros ensayos donde los betabloqueadores disminuían las hospitalizaciones. (5)

En un estudio que evaluó el uso de carvedilol en los pacientes con cardiomiopatía dilatada se encontra-

ron beneficios en otros aspectos de la enfermedad. Se ingresaron 40 pacientes con falla cardíaca causada por cardiomiopatía dilatada idiopática de mínimo un año de evolución. Todos los pacientes tenían falla cardíaca sintomática grado II o grado III según la clasificación NYHA, y una fracción de eyección $< 35\%$. Los pacientes estaban en tratamiento con las drogas convencionales, IECAS, diuréticos y digoxina y no habían presentado cambios en el último mes. Según el estudio doble ciego, paralelo, randomizado y controlado con placebo a los pacientes se les evaluaba sus variables hemodinámicas de corazón derecho después de la administración a corto y largo plazo. Los pacientes eran evaluados a las 8 horas y al otro día del inicio del tratamiento y 4 meses después y se comparaba con los datos recogidos previo al inicio del estudio. Los hallazgos del estudio mostraban que la terapia a corto plazo causaba una reducción en la frecuencia cardíaca, en la presión de llenado ventricular izquierdo, y en la presión arterial media, y a largo plazo una mejoría significativa en los índices volumen latido y volumen trabajo, y fracción de eyección, con una disminución mas marcada aún de la frecuencia cardíaca, de la presión en cuña, y de la presión auricular derecha. Estos hallazgos eran consistentes en las pruebas de esfuerzo y en reposo. La terapia a corto y largo plazo no afectó significativamente la capacidad pico de ejercicio, pero la terapia a largo plazo significó una mejoría significativa en los síntomas clínicos, en la calidad de vida, y en la duración de la prueba de ejercicio submáximo. La administración a largo plazo aumentó la fracción de eyección en reposo (de $20 \pm 7\%$ hasta $30 \pm 12\%$, $p < 0.001$). (7) El carvedidol en los USA trials mostraba un incremento del 7 % en la fracción de eyección, mientras que con los IECAS se espera solo un incremento del 2 %. (6) Se ve según los estudios realizados como el carvedilol, adicionado a la terapia convencional de la falla cardíaca, disminuye el riesgo de morbimortalidad, mejora el estatus hemodinámico y además disminuye la sintomatología clínica lo cual en conjunto significa una mejor calidad de vida.

4.2 METOPROLOL.

La experiencia con metoprolol en el manejo de la falla cardíaca crónica hoy en día es amplia. Dentro de los estudios más importantes se destaca el

“Metoprolol in dilated cardiomyopathy” (MDC) realizado por Waagstein y colaboradores en el año 1993. Dicho estudio fue multicéntrico, prospectivo, randomizado y se examinó el metoprolol en comparación con el placebo en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática de leves a moderados esfuerzos, que ya estaban recibiendo tratamiento médico óptimo. A pesar de que no hubo diferencia en la mortalidad a los 12 meses entre los grupos placebo y de metoprolol, 19 de los pacientes que se encontraban en el grupo que recibió placebo se deterioró hasta el punto de cumplir los criterios de trasplante cardíaco en comparación con dos pacientes del grupo que estaba recibiendo metoprolol.(8,9)

Hubo una franca mejoría en la fracción de eyección, la tolerancia al ejercicio, y el estadio en la clasificación de NYHA después de 12 meses de tratamiento. La dosis media de metoprolol alcanzada fue de 100 mg/día después de un período de 6 semanas de titulación gradual ascendente. Pocos pacientes presentaron insuficiencia cardíaca avanzada (clase IV de la NYHA) en el momento de inicio del estudio, aunque alrededor del 50% tenían fracciones menores del 20 %. Los autores del estudio recomendaron precaución al extrapolar estos a pacientes con cardiopatía isquémica. Un estudio reciente, randomizado, prospectivo, y transversal, en el que se comparó placebo con metoprolol en este grupo de pacientes, mostró mejorías similares en la fracción de eyección y desempeño hemodinámico después de seis meses de terapia.(8,9)

4.3 BISOPROLOL

Entre este grupo de fármacos también es importante mencionar al bisoprolol, que es un betabloqueador beta 1 selectivo con alto poder selectivo y ninguna actividad simpaticomimética intrínseca. El “Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study”(CIBIS) estudio europeo con placebo randomizado, que acogió 641 pacientes con falla cardíaca, y tenía como objetivo principal, adicionar placebo o bisoprolol a pacientes que tenían terapia convencional y mirar el impacto que tenía sobre la mortalidad en pacientes con falla cardíaca de diferentes etiologías. Este estudio dio

como resultado 21% de mejoría con respecto a la mortalidad en el grupo tratado con bisoprolol, aunque no se alcanzó significancia estadística($p > 0.5$). Sin embargo los grupos que se beneficiaron mas de alguna manera, fueron pacientes que tenían miocardiopatía dilatada sin enfermedad isquémica cardíaca, y con un promedio mayor o igual a 80 pulsaciones por minuto. Aún así, el bisoprolol produjo un mejoramiento en la clasificación NYHA y disminuyó los episodios de descompensación aguda con menor número de hospitalizaciones, y fue mucho mejor tolerada que el placebo. (10)

El “The cardiac insufficiency bisoprolol study II” (CIBIS-II), es un estudio, controlado, multicéntrico, randomizado y doble ciego. El objetivo primordial de este estudio era evaluar los efectos del bisoprolol a diferentes dosis en comparación con el placebo a largo plazo ($> 0 = a$ 2.5 años) y ver el impacto y todas las causas de mortalidad de estos pacientes. Para llevar a cabo el estudio se ingresó un total de 2647 pacientes sintomáticos que estaban recibiendo terapia convencional, con IECAS y diuréticos, y que tenían una clasificación III y IV de NYHA, con al menos tres meses de síntomas, y se les comenzó a administrar diariamente placebo o bisoprolol randomizadamente a dosis iniciales de 1.25 mg/día, aumentando progresivamente la dosis hasta 10 mg/día. Este estudio fue seguido por 1.3 años y fue suspendido tempranamente ya que el bisoprolol mostró un significativo beneficio sobre la mortalidad (bisoprolol frente placebo: 156 [11.8%] vs. 228 [17.3%] con una relación peligro de 0.66[95% IC 0.54-0.81 $p < 0.0001$]). Además se encontró una disminución en la rata de muerte súbita de (48 [3.6%] vs 83 [6.3%] muertes), con un rango de peligro de 0.56 (0.39-0.80, $p = 0.0011$). Hubo una disminución en los ingresos hospitalarios de causa cardíaca del 32% ($p = 0.0001$), lo cual se traduce en una disminución en la morbilidad, siendo los pacientes con grado III según la clasificación NYHA y enfermedad isquémica cardíaca sobregregada, los más beneficiados. (11)

Es clara la evidencia que soporta el uso de bisoprolol en pacientes con falla cardíaca crónica en las circunstancias mencionadas anteriormente, sin embargo no se ha comprobado que dicho fármaco produzca algún beneficio en pacientes con compromiso terminal de la función cardíaca.

5. CONCLUSIÓN

La falla cardíaca crónica es una causa frecuente de morbimortalidad y por lo tanto son muy valiosos todos los esfuerzos realizados para optimizar su tratamiento. En el manejo convencional de dicha patología, en nuestro medio, no han sido considerados frecuentemente los betabloqueadores en vista de que tienen propiedades que, desde el punto de vista teórico, sugerirían la posibilidad de un deterioro clínico y hemodinámico en dichos pacientes. Sin embargo, en las últimas tres décadas se han realizado estudios que sustentan claramente su utilización debido a que la evidencia concluye que tienen un impacto sustancial en la mortalidad y mejoran la sintomatología, tolerancia al ejercicio y por lo tanto la calidad de vida de estos individuos.

Los fármacos betabloqueadores tienen propiedades que, en vista de factores fisiopatológicos claramente descritos, benefician tanto en la teoría como en la práctica los pacientes con falla cardíaca crónica y por lo tanto deben ser considerados siempre que el contexto clínico lo sugiera. No se puede afirmar cual de los fármacos analizados es de elección ya que no existe ningún estudio comparativo que demuestre ventaja de uno sobre los otros. Sin embargo el carvedilol por sus propiedades vasodilatadoras y antioxidantes y por el beneficio evidente demostrado en el estudio del NEJM, se perfila como el betabloqueador de elección en falla cardíaca para el siglo 21.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald, E. Heart Failure. En: Fauci, A.S. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Edition. New York. McGraw-Hill 1998. 1287-1292
2. Hampton, J.R. Beta-blockers in heart failure—the evidence from clinical trials. *European Heart Journal* 1996. 17 Supplement B. 17
3. New York Heart Association, A Functional Classification for Congestive Heart Failure. <http://search.medscape.com/CPG/ClinReviews/1998/09.98s/>
4. Just, H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *European Heart Journal*. 1996 17 Supplement B. 2-7
5. Packer, M, Bristol, M.R. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New England Journal Of Medicine*. 1996. 334; 1349-1354
6. Cleland, J.G., Swedberg, K. Carvedilol for heart failure, with care. *The Lancet*. 1996. 347; Commentary
7. Metra, M, Nardi, M. Effects of Short- and Long-Term Carvedilol Administration on Rest and Exercise Variables, Exercise Capacity and Clinical Conditions in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of American Colleges of Cardiology*. 1994. 24;1678-1687
8. Kelly, R.A., Smith, T.W. Pharmacological Treatment of Heart Failure. En: Hardman, J.G, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Edition. New York. McGraw-Hill.1996. 835
9. Hampton, J.R. Beta-blockers in heart failure—the evidence from clinical trials. *European Heart Journal* 1996. 17 Supplement B. 17-19
10. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of B-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994. 90; 1765-1773
11. CIBIS II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *The Lancet* 1999. 353; 9-13