

Los betabloqueantes y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Desde la publicación de Waagstein en 1975¹ sugiriendo los beneficios que provocó la administración de metoprolol sobre la función ventricular y la clase funcional en siete pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada, se inauguró una interesante y prolongada polémica acerca de los resultados de la administración de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca crónica, lo que en aquel momento resultó sorprendente y paradójico.

Sería muy largo y poco constructivo analizar los estudios que hasta hace muy poco sólo sembraron dudas y polémicas con esta estrategia terapéutica y que casi paralizaron su investigación. Pero quizás las principales razones de la confusión pudieran residir en ensayos que fueron de pequeño tamaño, con gran diversidad en los betabloqueantes de primera generación estudiados, dosis inadecuadas, y grupos de pacientes muy heterogéneos en la etiología, en las formas clínicas y en la clase funcional de la insuficiencia cardíaca. Aunque básicamente, tal como lo demuestran los resultados de los trabajos actuales, hubo tiempos de observación demasiado breves, (poco más de un mes) para esperar los resultados favorables que se han observado en los trabajos más recientes.

A todo ello se agrega el importantísimo impacto de otras drogas, tal como lo probaron los estudios CONSENSUS I (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*)² y SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) Preventivo³ y Terapéutico⁴ que demostraron contundentemente que los inhibidores de la enzima convertidora (ECA) disminuían la morbilidad y la mortalidad de los enfermos con disfunción ventricular con o sin insuficiencia cardíaca, independientemente de su causa y de su gravedad clínica. Aparentemente el mayor beneficio se logró disminuyendo la muerte por progresión de la enfermedad, en tanto que no se pudo probar ningún efecto consistente sobre la muerte súbita. También quedó definitivamente establecido que los inhibidores de la ECA disminuían la mortalidad y retrasaban la aparición de los síntomas de insuficiencia cardíaca cuando se administraban después del infarto de miocardio, sobre todo cuando éste era extenso o provocaba una baja fracción de eyección⁵. A eso se sumó que luego de más de 200 años de controversias, el estudio DIG (*Digitalis Investigation Group*)⁶ concluyó, aunque con algunas llamativas limitaciones metodológicas, que en los casos de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica y ritmo sinusal convenientemente tratados con diuréticos e inhibidores de la ECA, la digoxina aunque no afectaba la mortalidad mejoraba los síntomas, beneficiaba la clase funcional de los pacientes y reducía las internaciones.

Esto ha definido al tratamiento considerado convencional en la insuficiencia cardíaca crónica como el configurado por dosis adecuadas de los inhibidores de la ECA (10-20/mg/d), diuréticos sobre todo cuando hay edemas, ocasionalmente digital cuando persisten signos y síntomas congestivos y aun a veces otros vasodilatadores. Sin embargo, la mortalidad de la insuficiencia cardíaca persistentemente alta y la morbilidad que sigue siendo importante han estimulado nuevos ensayos clínicos que han aportado mayores avances.

El peso de todos estos hallazgos y su impacto en la práctica asistencial relegó la discusión sobre los betabloqueantes, en la concepción original de que sería imposible que cualquier droga que hipotéticamente disminuyera la contractilidad pudiera mejorar la insuficiencia cardíaca.

Sin embargo la línea de pensamiento que insistía en los posibles efectos beneficiosos de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca cobró nueva fuerza con el estudio de MDC (Metoprolol en Miocardiopatía Dilatada)⁸ donde a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica en los que se excluía una enfermedad coronaria conocida y que estaban ya óptimamente tratados con inhibidores de la ECA diuréticos y digital se los randomizó a Metoprolol o placebo. La randomización se efectuó después de que los enfermos habían tolerado 5 mg diarios de Metoprolol y al grupo en tratamiento se le administró dosis de 10 mg incrementándolo muy lentamente hasta 150 mg diarios. Aunque no se logró modificar significativamente la mortalidad, se mejoró la calidad de vida, la tolerancia al esfuerzo, se incrementó la fracción de eyección y se disminuyó la necesidad de trasplante cardíaco.

El estudio italiano SPIC (*Italian Multicenter Cardiomyopathy Study*)⁹ demostró resultados semejantes en pacientes a los que se agregó metoprolol al tratamiento convencional. En el grupo tratamiento se disminuyó la necesidad de trasplante y de un punto final combinado que fue trasplante cardíaco y muerte.

Pero sin duda la mayor trascendencia en este camino lo lograron los resultados de trabajos que se realizaron para evaluar los efectos de Carvedilol: un betabloqueante no selectivo con acciones vasodilatadoras y antioxidantes. En estos trabajos, el PRECISE (*Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise*)¹⁰, el *US Carvedilol Heart Failure Study*¹¹, y el MOCHA (*Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure*)¹² la intención de los investigadores fue analizar importantes puntos finales que excluían la mortalidad. El esquema fue similar a los trabajos previos.

Los pacientes estaban óptimamente tratados, se incluyeron sólo a enfermos estables en clase funcional II y III (NYHA) y que toleraban un "run in" previo. Se comenzó con dosis muy bajas como 3.25 mg y se aumentó progresiva, pero muy lentamente hasta 25 mg dos veces diarias. El período de observación fue más prolongado. El estudio se debió detener veinticinco meses después de comenzada la inclusión de pacientes pues hubo una reducción del 65% del riesgo de muerte independientemente de la edad, de la etiología de la insuficiencia cardíaca, de la fracción de eyección basal y de la capacidad funcional. Esta reducción afectó a la muerte, causada por progresión de la insuficiencia cardíaca, como a la ocasionada por muerte súbita. Además se registró una reducción del 27% en la necesidad de nuevas hospitalizaciones. Estos resultados parecieron dosis-dependientes¹². Conclusiones muy parecidas se obtuvieron con el estudio Australiano-Neozelandés¹³ donde con un diseño muy semejante se observó un beneficio del 26% en la reducción de un punto final combinado de mortalidad y hospitalización cuando Carvedilol o placebo se administró a enfermos con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica en clase funcional I-III.

A pesar de algunas críticas metodológicas, como un seguimiento que aunque superior al de décadas previas fue relativamente breve, y la falta de mortalidad como punto final, la *Food and Drug Administration* aprobó la administración de Carvedilol en Estados Unidos a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Un metanálisis de estudios randomizados que involucró a 3 000 pacientes convalidó los resultados iniciales demostrando que los betabloqueantes administrados desde pequeñas dosis hasta lograr progresivamente dosis mayores obtenían una reducción del 31% de la mortalidad al año de tratamiento, una mejoría del 29% en la fracción de eyección ventricular izquierda y una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Reiteradamente los resultados clínicos comenzaban a observarse aproximadamente a los 6 meses de iniciado el tratamiento¹⁴. Las coincidencias en los resultados comenzaron a llamar poderosamente la atención de los médicos por su eventual impacto asistencial. En este análisis no se encontraron diferencias entre los betabloqueantes no selectivos y vasodilatadores respecto de los selectivos. A su vez, la reducción de la mortalidad fue similar en los enfermos isquémicos que en los no isquémicos.

Los estudios (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) CIBIS I¹⁵ y II¹⁶ analizaron los resultados con Bisoprolol. En CIBIS I se observó un aumento de la fracción de eyección en los casos tratados. El CIBIS II randomizó esta vez sin selección previa, o "run in" a 2 647 enfermos que con óptimo tratamiento previo persistían en Clase III y en una definición de Clase IV que estrictamente fue una clase funcional III algo más grave. Eran enfermos con fracción de eyección menor de 35%. Se demostró una reducción del 32% en la mortalidad, una disminución del 44% en la muerte súbita y del 30% en las internaciones por insuficiencia cardíaca. Aunque el seguimiento fue de 1.4 años, la mejoría también comenzó a observarse alrededor de los seis meses y debido a estos resultados el estudio debió interrumpirse antes de lo previsto.

Conclusiones parecidas obtuvo el *Metoprolol Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT HF)*¹⁷ incluyendo 4 000 enfermos con insuficiencia cardíaca en Clase Funcional III y con sólo el 3.5% del total en Clase Funcional IV con una fracción de eyección menor al 35% seguidos durante un promedio de un año. En el grupo tratado se observó una reducción de la mortalidad del 34%, una reducción en la reinternación por insuficiencia cardíaca y una mejoría subjetiva. Pero además la mortalidad cardiovascular se redujo el 38% y la muerte súbita el 41%.

A todo eso se sumaron los resultados del estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*)⁷ demostrando importantes beneficios sobre la mortalidad y la morbilidad con dosis posiblemente no diuréticas de espironolactona (25 mg) en enfermos más graves, con disfunción sistólica importante y clase funcional III-IV a pesar de estar previamente tratados con inhibidores de la ECA diuréticos y digital, y en los que se controló la eventual hiperpotasemia y la posible insuficiencia renal. La espironolactona logró una reducción del 30% en la mortalidad, tanto en la progresión de insuficiencia cardíaca como en el descenso de la muerte súbita que fue de un 35%; pero además una importante disminución de las internaciones por insuficiencia cardíaca y una mejora significativa de la clase funcional. Sin embargo sólo el 10% de los enfermos estaban tratados con betabloqueantes, de manera que el efecto de esta asociación no pudo ser analizado. Este trascendental ensayo plantea un recurso adicional para los pacientes que continúan muy graves pese a un tratamiento riguroso.

Sin duda que pocas enfermedades cardiológicas han recibido en los últimos años modificaciones fisiopatológicas y terapéuticas tan importantes como la insuficiencia cardíaca. La aplicación estricta de estos estudios a la práctica clínica probablemente tendrá un considerable impacto epidemiológico. Los betabloqueantes han quedado definitivamente incorporados a esta estrategia farmacológica con más de 10 000 pacientes involucrados en estudios de gran trascendencia. El agregado de betabloqueantes a pacientes que previamente están correctamente tratados logra salvar entre dos y tres enfermos de cada cien involucrados. Agregando betabloqueantes a estos pacientes durante un período de siete meses se evita una muerte cada 38 tratados, una hospitalización cada 24 y alguna de estas dos eventualidades cada 18 enfermos¹⁴. Los aspectos básicos de su administración son, comenzar con dosis pequeñas con incremento progresivo hasta alcanzar las útiles, exclusión de los casos inestables, de aquellos con edemas, y de los que están en Clase Funcional IV. Sus resultados beneficiosos comienzan a observarse después de seis meses. En esas condiciones, los betabloqueantes tienen un lugar definitivo y prioritario en el tratamiento los enfermos con insuficiencia cardíaca crónica estables.

Hoy por hoy podemos concluir que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica comienza con medidas higiénico-dietéticas e inhibidores de la ECA. Estos fármacos retrasan la aparición de los fenómenos congestivos en los enfermos con disfunción sistólica aislada, por lo que también deben ser tratados con estas drogas. Si la retención hidrosalina está presente, los diuréticos están indicados. Si persiste la incapacidad funcional aun con ritmo sinusal, la digoxina puede ser una alternativa. En pacientes estables, sin edemas, en clase funcional II-III (NYHA) que ya reciben inhibidores de

la ECA y eventualmente diuréticos, el agregado de betabloqueantes se asocia con importantes beneficios siempre que se usen las drogas estudiadas en los ensayos clínicos, comenzando con dosis muy pequeñas e incrementándolas lentamente en aquellos que la toleren hasta llegar a las útiles. La amiodarona es útil en el tratamiento de las arritmias y podrá sustituir a los betabloqueantes en los pacientes en los que estén contraindicados. Cuando la tos u otro efecto adverso limite la administración de los inhibidores de la ECA, los bloqueantes AT₁ pueden suplantarlos con igual eficacia. Si los enfermos continúan con grave incapacidad funcional, el agregado controlado de bajas dosis de espironolactona podría tener muy importantes efectos beneficiosos.

Obviamente quedan muchas preguntas aún sin resolver ¿Los inhibidores de la ECA actúan con un efecto de clase? ¿Sucede lo mismo con todos los betabloqueantes de tercera generación independientemente que sean selectivos o no? ¿Los beneficios terapéuticos comprobados beneficiarían a poblaciones de más de ochenta años donde sus efectos han sido poco explorados? ¿Por qué mecanismos los betabloqueantes aumentan la fracción de eyección en los pacientes en insuficiencia cardíaca? ¿Retrasarían la aparición de insuficiencia cardíaca en aquellos que tienen disfunción sistólica sin síntomas? ¿Los inhibidores de la ECA actúan disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardíaca en tanto que los bloqueantes disminuirán fundamentalmente la muerte súbita? ¿Todos los bloqueantes de los receptores AT₁ tienen efectos iguales, superiores o aditivos a los inhibidores de la ECA? ¿Tendrían algún efecto de clase? ¿El agregado de amiodarona a los betabloqueantes sumaría beneficios como algunas experiencias lo han sugerido? ¿Con los inhibidores de la ECA y dosis bajas de espironolactona, los betabloqueantes repetirían sus importantes efectos beneficiosos? ¿Los betabloqueantes interfieren con el mecanismo de remodelamiento? ¿Son superiores a los inhibidores de la ECA o sus efectos son aditivos como parecería insinuarse? ¿Tanto los inhibidores de la ECA como los betabloqueantes tendrían efectos beneficiosos sobre la insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción diastólica? ¿Los efectos aditivos de los inhibidores de la ECA y los betabloqueante serán menores, iguales o mayores que los de la suma de bloqueantes AT₁ y betabloqueantes?

Todo ello genera nuevas expectativas que seguramente serán resueltas en otros ensayos clínicos de gran alcance, y su eventual traslado a la práctica asistencial significará nuevos progresos sobre la morbimortalidad de la insuficiencia crónica por disfunción sistólica. Por supuesto ambos aspectos merecerán discusiones más detalladas.

José A. Martínez Martínez

División Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
2. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results on the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
3. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
4. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
5. Martínez Martínez JA. Inhibidores de la enzima convertidora en el infarto agudo de miocardio y en la insuficiencia cardíaca. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 81-3.
6. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
7. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
8. Wagestein F, Bristow M, Swedberg K. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
9. Di Lenarda A, De María R, Gavazz A, et al. SPIC (Italian MultiCenter Cardiomyopathy Study Group). *Heart* 1998; 79: 337-40.
10. Packer M, Colucci W, Sackner-Bernstein J, et al. for the Precise Group. Double blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The Precise trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.

11. Parker M, Bristow M, Cohn J, et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
12. Bristow M, Gilbert E, Abraham W, for the MOCHA investigators. Carvedilol produces doses related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
13. Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group. Randomized placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1996; 349: 375-80.
14. Leehat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1181-91.
15. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 96: 1765-73.
16. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol (CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)) *Lancet* 1999; 353: 2001-7.

- - - -

El explorador de la naturaleza –lo hemos repetido varias veces– debe considerar la investigación cual deporte incomparable, en donde todo, desde los procedimientos técnicos hasta la elaboración doctrinal, constituye perenne manantial de gratas satisfacciones. Quien en presencia de un arduo problema no sienta crecer su entusiasmo, ni acrecentar sus fuerzas; quien, al aproximarse el solemne momento del fiat lux impacientemente esperado, no tenga el alma inundada por la emoción precursora del placer, debe abandonar las empresas científicas, porque la Naturaleza no otorga sus favores a los fríos de condición, y la frialdad es a menudo inequívoco signo de impotencia.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad.

7° edición, Madrid, 1935, p 121