

## Bases fisiopatológicas del bloqueo beta-adrenérgico en insuficiencia cardiaca

Resumen de la ponencia presentada por el:

**Dr. Juan Tamargo**

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

Desde hace muchos años conocemos los efectos deletéreos del sistema nervioso simpático, que está implicado en la génesis de diferentes problemas que suponen una causa importante de morbi-mortalidad en nuestro país: cardiopatía isquémica, taquicardia, proteinuria, progresión de la placa, disfunción endotelial, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, remodelado cardiovascular y alteraciones metabólicas y de la coagulación.

En pacientes con infarto agudo de miocardio la disfunción ventricular produce una disminución del volumen minuto que conlleva una disminución de la perfusión tisular y ello conlleva a su vez la activación de distintos mecanismos compensadores. Dentro de estos mecanismos compensadores el más interesante en este momento es la activación neurohumoral representada por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático y citoquinas, entre otros. Ello es capaz de producir cambios morfológicos como la hipertrofia, hiperplasia, remodelado, isquemia y depleción de energía y toxicidad directa; todos ellos conducen a fenómenos de necrosis y apoptosis, muerte celular y, a consecuencia de todo ello, la enfermedad progresa y avanza haciendo de la insuficiencia cardiaca uno de los procesos más letales (figura 1).

Desde las primeras horas de haber presentado un infarto agudo de miocardio se observa un marcado aumento en los niveles circulantes de adrenalina. Si comparamos a pacientes con insuficiencia cardiaca, sin insuficiencia cardiaca y sin infarto observamos que la activación simpática tiene lugar de manera muy rápida en las primeras horas tras un infarto aunque en mayor medida en los pacientes con insuficiencia cardiaca (figura 2).

En un terminal nervioso simpático hay vesículas de noradrenalina y esta noradrenalina en condiciones normales se libera al espacio intersináptico e interactúa con receptores beta-1, beta-2, beta-3, alfa-1 y alfa-2 y consecuencia de esa interacción obtenemos un efecto farmacológico. El 85% de la noradrenalina que se libera al espacio intersináptico se recapta y vuelve al terminal simpático. Esta

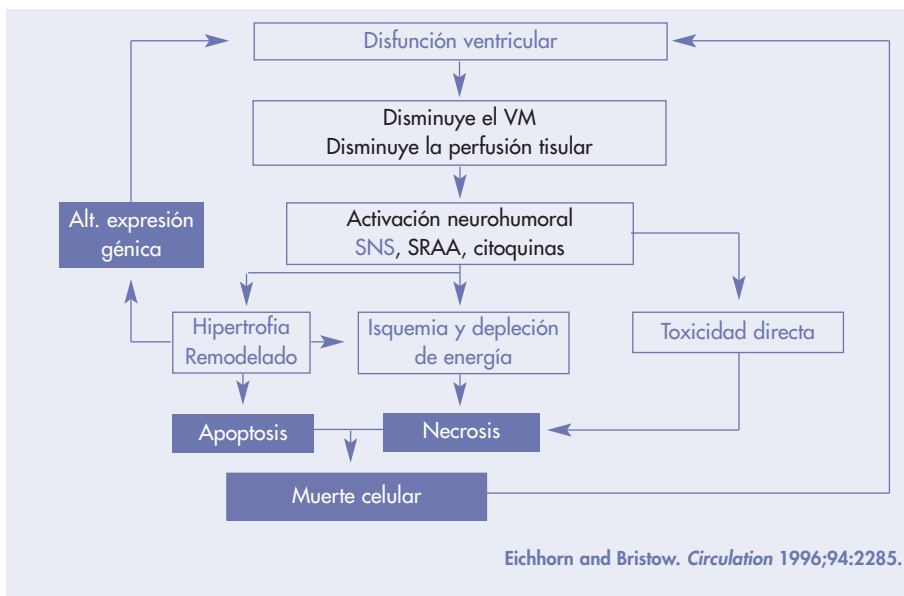


Fig. 1

noradrenalina a su vez es capaz de enviar señales a receptores que están en el terminal nervioso del cual ha sido liberada. Los receptores alfa-2 disminuyen la liberación de noradrenalina e inhiben el tono simpático mientras que la noradrenalina, actuando sobre los receptores beta-2, aumenta la liberación de más noradrenalina y aumenta más el tono simpático. La estimulación de receptores beta-1 y beta-2 lo que hace es aumentar los niveles de AMPc. Los efectos deletéreos que observamos cuando estimulamos estos receptores son vasoconstricciones arterial y venosa que aumentan la precarga y la postcarga y también aumentan la presión arterial. La vasoconstricción a nivel renal disminuye el flujo sanguíneo renal lo cual facilita la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la retención hidrosalina y la aparición de edemas (figura 3).

Las catecolaminas, en primer lugar, producen un aumento del riesgo isquémico ya que aumentan la frecuencia y contractilidad cardiaca y con ello las demandas miocárdicas de oxígeno. En segundo lugar, alteran el metabolismo del miocardio ya que aumentan el consumo de ácidos grasos y en la isquemia esto es terriblemente deletéreo porque la síntesis de ATP a partir de ácidos grasos consume mucho ATP y sale caro al miocardio. En tercer lugar, por esta acción vasoconstrictora disminuye el flujo sanguíneo coronario, luego si aumentamos las demandas y disminuye el flujo tendremos isquemia. Las catecolaminas activan la coagulación y las plaquetas e inhiben la fibrinólisis facilitando los fenómenos tromboembólicos. Además, producen arritmias *per se* más que porque produz-

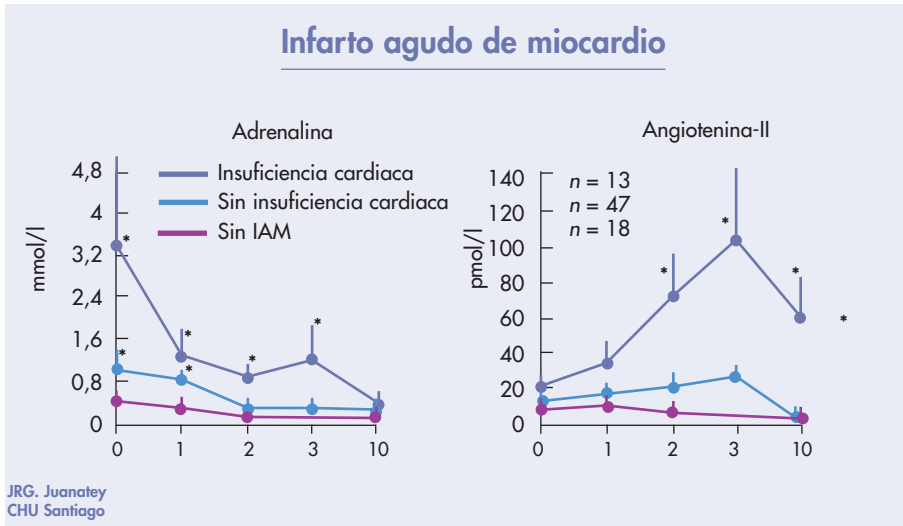


Fig. 2.

can hipototasemia, siendo este hecho muy evidente en las primeras horas de un infarto. Las catecolaminas liberan renina, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona y a su vez disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaciclina, es decir, activa lo que es mitógeno, vasoconstrictor y antidiurético, e inhibe lo que es vasodilatador, antiagregante y antimitógeno. Las catecolaminas producen hiperplasia, hipertrofia, fibrosis, necrosis y apoptosis directa de la célula cardíaca. Facilitan la progresión de la placa de ateroma porque aumentan la permeabilidad de las lipoproteínas, disminuyen el óxido nítrico y aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, favoreciendo esto último la ruptura de la placa.

En el corazón del paciente con insuficiencia cardíaca los niveles de noradrenalina están inhibidos, es decir, nos encontramos ante un corazón denervado. Sin embargo, los niveles de catecolaminas circulantes están aumentados de manera evidente ya que éstas no se recaptan, de tal forma que las catecolaminas que han sido liberadas al espacio intersináptico se van a la circulación sistémica. Paradójicamente el corazón se queda sin catecolaminas. Además, disminuye la densidad de los receptores beta (estas alteraciones tienen una correlación clínica indudable). A medida que aumentan los niveles de catecolaminas plasmáticas se incrementa la morbi-mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Se compararon los niveles de noradrenalina en sujetos sin insuficiencia cardíaca, en cardiomiopatía dilatada y en pacientes con disfunción ventricular asociada a hipertensión pulmonar y se observó que disminuyen los niveles de noradrenalina,

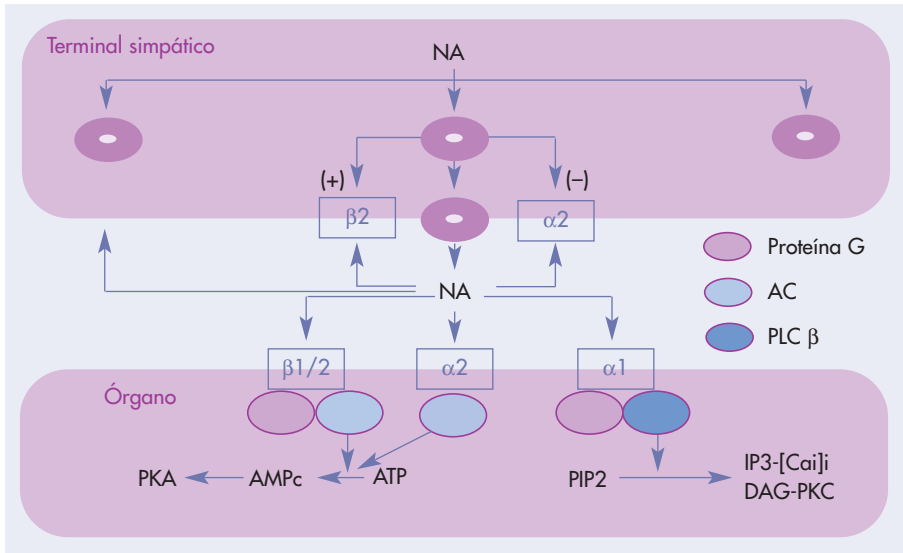


Fig. 3.

de adrenalina y de dopamina. Sin embargo, si miramos cuántas catecolaminas que han sido liberadas por los terminales simpáticos nerviosos en el corazón pasan a la circulación sistémica vemos que esas catecolaminas que se liberaban al espacio intersináptico y que se recaptaban ahora se mandan a la circulación sistémica y las perdemos, con lo cual el terminal tendrá que volver a sintetizarlas. Así estaríamos haciendo un mal uso de las catecolaminas ya que el aumento de las catecolaminas circulantes tiene como base la salida de las mismas desde el corazón, el riñón, intestino y pulmón hacia la circulación sistémica.

Los niveles de catecolaminas circulantes aumentan en pacientes con disfunción ventricular asintomática y a niveles superiores en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (figura 4). Existe una alteración en el funcionamiento del sistema nervioso simpático: se liberan catecolaminas, éstas pasan a la circulación sistémica, el corazón se queda sin catecolaminas y las catecolaminas circulantes aumentan. Si colocamos un sistema de registro en un nervio simpático que mida los eferentes que vienen del sistema nervioso central hacia el corazón, observamos que, según pasamos de clase funcional, aumenta el número de estímulos y la actividad simpática. Cuando hay muchas catecolaminas en el medio, el organismo se defiende disminuyendo el número de receptores y esta situación es la que se da en la insuficiencia cardíaca. Lo que disminuye son los receptores beta-1 en hasta un 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por el contrario, los receptores beta-2 no se modifican y los alfa-1 y alfa-2 en muchos casos tampoco se modifican. En algunos pacientes, en particular, aquellos con cardiomiopa-

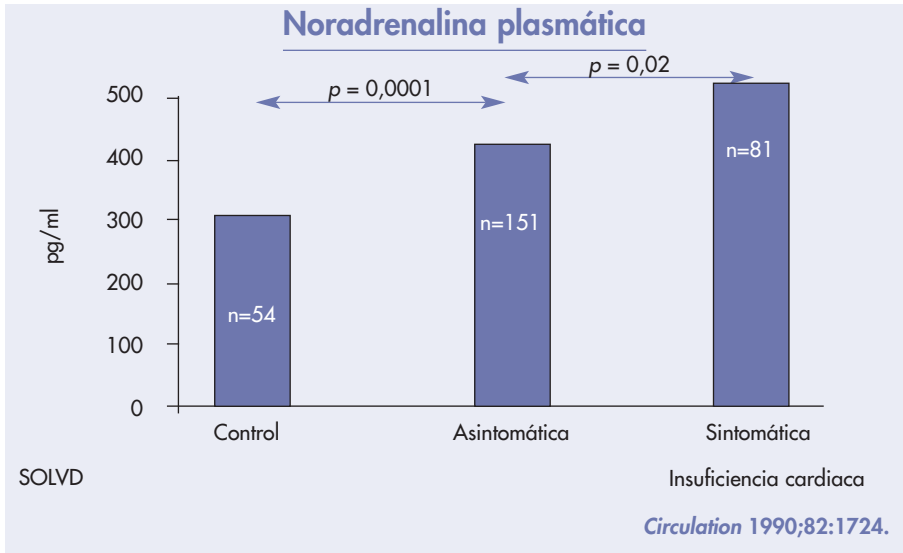


Fig. 4.

ría dilatada, se observa la presencia de anticuerpos contra los receptores beta-1 adrenérgicos en sangre circulante de tal forma que ahora habría un doble mecanismo para disminuir el número de receptores: porque hay muchas catecolaminas circulantes y porque hay anticuerpos contra el receptor CM-1. Un trabajo publicado por Störk en el año 2006 concluye que la muerte cardiovascular es menor en los pacientes que no tienen anticuerpos contra el receptor CM-1 en comparación con los que sí los tienen. Por lo tanto, el inhibir los receptores CM-1 o el hecho de tener menos receptores CM-1 funcionales es un factor que determina la morbi-mortalidad de un paciente.

Hace años se decía que los fenómenos de necrosis y apoptosis inducidos por las catecolaminas eran debidos a la estimulación del receptor alfa. Lo que sabemos desde el año 1998 es que la administración de noradrenalina aumenta la apoptosis en animales sanos. Por tanto, las catecolaminas, incluso en condiciones normales, son capaces, debido a múltiples mecanismos, de aumentar la apoptosis. Si estos animales eran tratados con propranolol, bloqueante de los receptores beta-1 y beta-2, los fenómenos de apoptosis se inhibían. Lo más interesante es que los fenómenos de apoptosis son debidos a la estimulación del receptor beta-1 ya que, si estimulamos los beta-2, vemos que la apoptosis es muy inferior a la que se obtiene estimulando los beta-1. En conclusión, la activación simpática estimula los receptores beta-1, también los beta-2, pero en menor magnitud, e inducen necrosis y apoptosis cardíaca.

Se publicó un trabajo por Engelhardt en 1999 en animales a los que se les sobre-expresó 5 veces la densidad de los receptores beta-1. Se observó, en primer lugar, fibrosis, cardiomiopatía dilatada que iba acompañada por una disminución de la fracción de eyección y de la contractilidad cardíaca y un aumento de las áreas de necrosis. Por tanto, si aumentamos la activación simpática en animales de experimentación obtenemos necrosis, fibrosis y disminución de la contractilidad y de la fracción de eyección. Éste fue el primer ejemplo de un modelo transgénico que reproducía en gran parte el fenotipo del paciente con insuficiencia cardíaca. Si realizamos un estudio de seguimiento y mortalidad vemos que un 40% de los pacientes con niveles normales de noradrenalina han muerto al cabo de 48 meses; en aquellos con un aumento relativamente importante de activación neurohumoral sólo el 10% están vivos al cabo de 5 años y en aquellos que tienen una marcada activación del sistema nervioso simpático ninguno llega a los 2 meses y medio (figura 5).

En condiciones normales en la membrana del miocito nuestros receptores beta-1 y beta-2 están acoplados a proteínas G y estos receptores beta-1 y beta-2 lo que hacen es estimular la adenil ciclase y a consecuencia de ello se aumentan los niveles de AMPc y de proteína quinasa A. La proteína quinasa, en primer lugar, fosforila y abre los canales de calcio tipo L y luego penetra calcio y aumenta la concentración de calcio intracelular. En segundo lugar, este aumento de AMPc y de proteína quinasa A fosforila los receptores de reanodina ubicados en el retículo sarcoplásmico y, a consecuencia de ello, se libera más calcio. Las catecolaminas aumentan la contractilidad y la frecuencia cardíaca porque aumentan la concentración de calcio intracelular como consecuencia de que aumenta la entrada de calcio desde el medio intracelular a través de los canales L y liberan calcio desde el retículo sarcoplásmico. Las catecolaminas aumentan la fuerza contráctil pero acortan el tiempo de contracción porque las catecolaminas también fosforilan la SERCA2b, ATPasa de membrana, de tal forma que aumentamos los niveles de calcio pero durante la diástole este calcio penetra rápidamente en el retículo sarcoplásmico, obteniendo una contracción más alta, más rápida y más corta.

En el paciente con insuficiencia cardíaca disminuye el número de receptores beta pero, además, hay un desacoplamiento entre el receptor beta y la cascada de señalización de tal manera que lo primero que observamos en los pacientes con insuficiencia cardíaca es que disminuyen las proteínas G estimulantes y aumentan las G inhibitoras de la vía guanilil ciclase, AMPc y proteína quinasa. Además, disminuye la actividad de la SERCA2b. Luego tenemos que esperar a que en estos pacientes nos encontremos un aumento de la concentración intracelular de calcio y que dicho aumento persista durante la diástole. Si persiste durante la diástole nos encontramos con que el paciente va a tener disfunción diastólica.

En los individuos con insuficiencia cardíaca disminuye la proteína G estimulante, aumenta la proteína G inhibitora y disminuye la adenilil ciclase. Además,

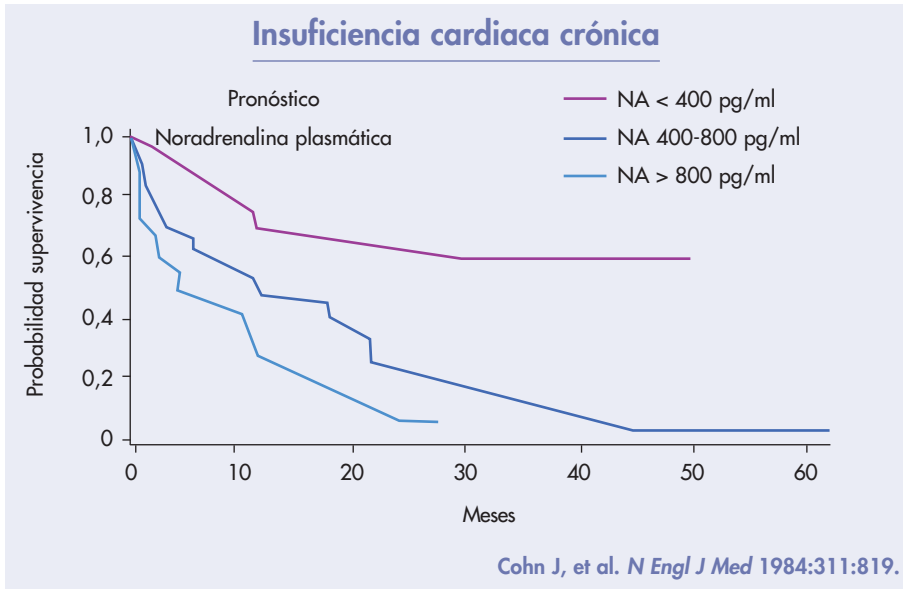


Fig. 5.

tenemos un fallo de señalización del receptor hasta la concentración de calcio intracelular y disminuye la actividad de la ATPasa en la membrana. En condiciones normales el pico de calcio es rápido y corto. En un paciente con insuficiencia cardiaca tarda mucho más en aumentar la concentración de calcio, el calcio está durante la diástole. En condiciones normales, durante la diástole la concentración de calcio vuelve a sus niveles normales. En un paciente con insuficiencia cardiaca el calcio está elevado durante la sístole y la diástole, también tienen fallo de la relajación. En condiciones normales queda un intervalo entre cada latido y esto se pierde en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

La fisiología básica dice que cuando uno aumenta la frecuencia cardiaca la fuerza contráctil del miocardio aumenta. Esto es lo que se llama "fenómeno de la escalera", descrito en los años 20 del siglo pasado. En los pacientes con insuficiencia cardiaca a cualquier frecuencia la contracción o no aumenta o incluso disminuye. Es decir, que estos individuos en reposo podrán estar bien pero si hacen ejercicio y aumentan la frecuencia cardiaca no va a aumentar la fuerza contráctil y el paciente tendrá disnea y problemas de tolerancia al ejercicio. Todo esto es posible revertirlo con los beta-bloqueantes ya que aumentan la expresión de la SERCA2 ubicada en el retículo sarcoplásmico.

Si comparamos la reducción del número de receptores beta-1 en pacientes con cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía isquémica y con hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular vemos que, en los pacientes con cardiopatía isquémica

mica, son en los que menos disminuye la densidad de los receptores beta-1 (éstos son los pacientes en los cuales existe un mayor desacoplamiento de los receptores). Por tanto, hay un esquema fisiopatológico de la insuficiencia cardiaca que varía dependiendo del sustrato que tiene el paciente. Estamos tratando a todos nuestros pacientes por igual, luego los resultados no pueden ser uniformes.

Las catecolaminas son malas y negativas en diversas situaciones porque producen taquiarritmias, aumentan las demandas miocárdicas de oxígeno, disminuyen el flujo coronario sanguíneo, aumentan la isquemia y el consumo de ácidos grasos, provocan fenómenos de hipertrofia, activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y producen necrosis y apoptosis.

Entre 1970 y 1996 decíamos que los beta-bloqueantes estaban absolutamente contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Hoy en día, sin embargo, son fármacos de primera elección. Los 4 beta-bloqueantes más destacados son el nebivolol, metoprolol, bisoprolol y carvedilol. Son fármacos que aumentan la fracción de eyección, disminuyen las presiones y los volúmenes telediastólicos del ventrículo izquierdo, mejoran el tiempo de ejercicio, disminuyen la clase funcional de la NYHA y, además, reducen la frecuencia cardiaca. Todo fármaco que produzca una discreta bradicardia prolonga la diástole y el tiempo de perfusión coronaria efectiva además de disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular ya que el corazón se perfunde durante la diástole. Esquema publicado en 1947 en el cual se nos dice que durante la sístole el flujo en la arteria coronaria izquierda disminuye e incluso cae a cero. El flujo coronario aumenta durante la diástole, luego, si disminuimos la frecuencia cardiaca en un paciente con cardiopatía isquémica, obtenemos un doble efecto beneficioso. La frecuencia cardiaca determina las demandas miocárdicas de oxígeno por lo cual disminuye las demandas y prolonga la diástole y aumenta el aporte.

Los beta-bloqueantes disminuyen los valores de renina, angiotensina-II y aldosterona ya que inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Desde hace 25 años sabemos que los beta-bloqueantes disminuyen la concentración de calcio intracelular. El aumento de calcio durante la diástole hace que el corazón se relaje mal, por lo cual, si administramos un fármaco que disminuya la concentración de calcio intracelular y que además prolongue la diástole mejoramos la función diastólica. Por dicho motivo los beta-bloqueantes están indicados en pacientes con disfunción ventricular diastólica.

En pacientes con insuficiencia cardiaca la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico se inhibe marcadamente y como consecuencia de ello aumentan los niveles de calcio intracelulares. Si administramos un beta-bloqueante en pacientes con miocardiopatía idiopática aumenta la actividad de la SERCA y en miocardiopatía dilatada aumenta la expresión de la SERCA2b.

En un trabajo publicado en el *New England* en el año 2002 se observó que los beta-bloqueantes son muchas veces capaces de aumentar la densidad de receptores beta y disminuyen el péptido natriurético auricular, lo cual es un buen indicador de que con la utilización de beta-bloqueantes mejoramos la situación hemodinámica y neurohumoral en los pacientes con insuficiencia cardíaca a la vez que aumenta la SERCA.

Si administramos isoproterenol aumenta marcadamente la IL-1beta, la IL-6 y el TNF-alfa (citoquinas pro-inflamatorias). Si administramos un beta-bloqueante lo que observamos es una reducción en los niveles de TNF-alfa y de IL-1beta pero no de IL-6.

En pacientes con cardiomiopatía dilatada la disminución de citoquinas va acompañada de una reducción de los niveles de BNP. Nebivolol es el beta-bloqueante que más induce la liberación de óxido nítrico. En pacientes con insuficiencia cardíaca aumenta la apoptosis y disminuye el número de células viables. Cuando administramos un beta-bloqueante la apoptosis disminuye de forma dosis dependiente, luego estos fármacos son capaces de impedir el exceso de apoptosis inducido por las catecolaminas.

Los efectos de los beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca son:

- Antianginosos, antiarrítmicos y antihipertensivos.
- Bloquean la apoptosis y la toxicidad cardíaca inducida por las catecolaminas.
- Mejoran la relajación como consecuencia del efecto bradicardizante.
- Disminuyen la concentración de calcio intracelular que a su vez disminuye la activación neurohumoral y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumentan los niveles de óxido nítrico.
- Aumentan la densidad de los receptores beta-1.
- Disminuyen el remodelado ventricular como consecuencia de su efecto antihipertrofico.
- Mejoran el metabolismo cardíaco al disminuir el consumo de ácidos grasos.
- Modifica los genes relacionados con la contractilidad.
- Aumentan la SERCA2b.
- En pacientes con cardiomiopatía dilatada son capaces de antagonizar y de disminuir los niveles de los anticuerpos anti-receptores beta-1 adrenérgicos y aumentan los linfocitos T.

Los beta-bloqueantes han demostrado que reducen la morbi-mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca y por ello debemos usarlos en estos pacientes ya que además son fármacos baratos (figura 6).

### Betabloqueantes en IC

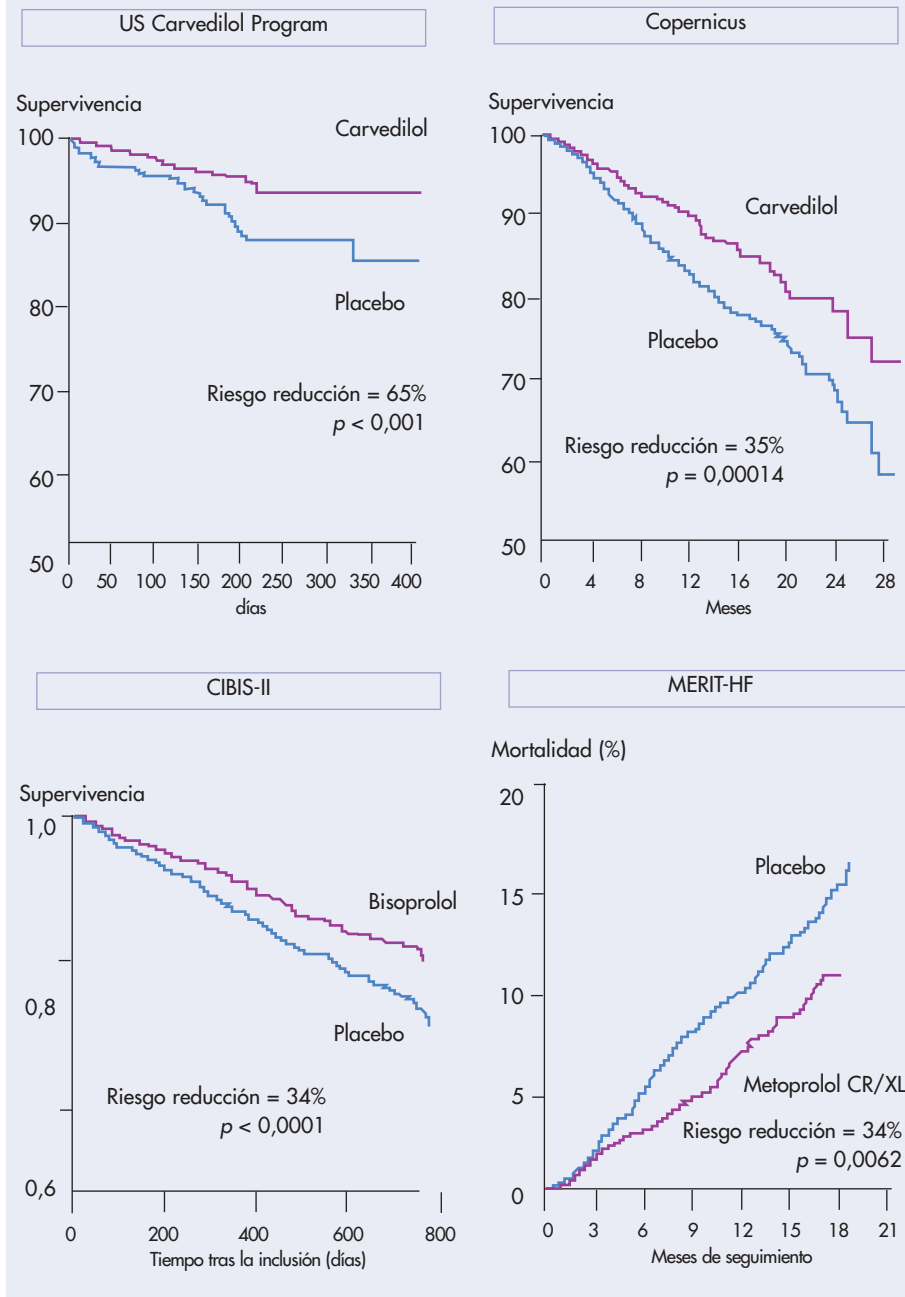
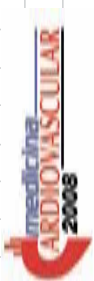


Fig. 6.



## Indicaciones actuales del bloqueo beta-adrenérgico en la insuficiencia cardiaca: guías clínicas

Resumen de la ponencia presentada por el:

**Dr. José Luis López Sendón**

Hospital La Paz. Madrid

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

Las catecolaminas desempeñan un papel fundamental en muchos procesos biológicos relacionados con la actividad cotidiana: nos defienden frente al estrés y hacen que el organismo se adapte al ejercicio, a la hipotensión arterial o al frío, entre otras cosas. Hay muchas circunstancias en que la modulación de las catecolaminas desempeña un papel clave. Hay situaciones en el ámbito cardiovascular en que las catecolaminas también se han asociado a un efecto deletéreo como la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial, la isquemia miocárdica y las arritmias. Además, las catecolaminas desempeñan un papel fisiopatológico importante en la dislipemia, en el proceso que va desde la formación de la placa de ateroma hasta la isquemia miocárdica, en la insuficiencia cardiaca y en las arritmias producidas por la insuficiencia cardiaca y la mortalidad. La mortalidad al cabo de 5 años en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca durante un ingreso hospitalario se aproxima al 80%, con lo cual la insuficiencia cardiaca constituye un problema sanitario de primer orden. El bloqueo de los receptores donde actúan las catecolaminas mediante el empleo de beta-bloqueantes ha demostrado tener un papel beneficioso en muchos aspectos.

En las distintas guías que hay, tanto de la Sociedad Europea como de la *American Heart Association*, los beta-bloqueantes son una recomendación de grado I y con un nivel de evidencia A, es decir, hay más de 2 estudios en que se ha demostrado su beneficio. Esto incluye la insuficiencia cardiaca crónica, el infarto agudo de miocardio, el periodo post-infarto, la prevención de la muerte súbita, la hipertensión arterial, la angina de pecho estable, la cirugía no cardiaca y las arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. Probablemente no hay ningún fármaco en patología cardiovascular que tenga un espectro tan amplio de indicaciones y que éstas sean tan directas e inequívocas como los beta-bloqueantes. La evidencia es múltiple en la insuficiencia cardiaca tras los resultados de varios ensayos clínicos que han demostrado un aumento de la supervivencia con una disminución de las hospitalizaciones, mejoría de la clase funcional y menos comorbilidad.

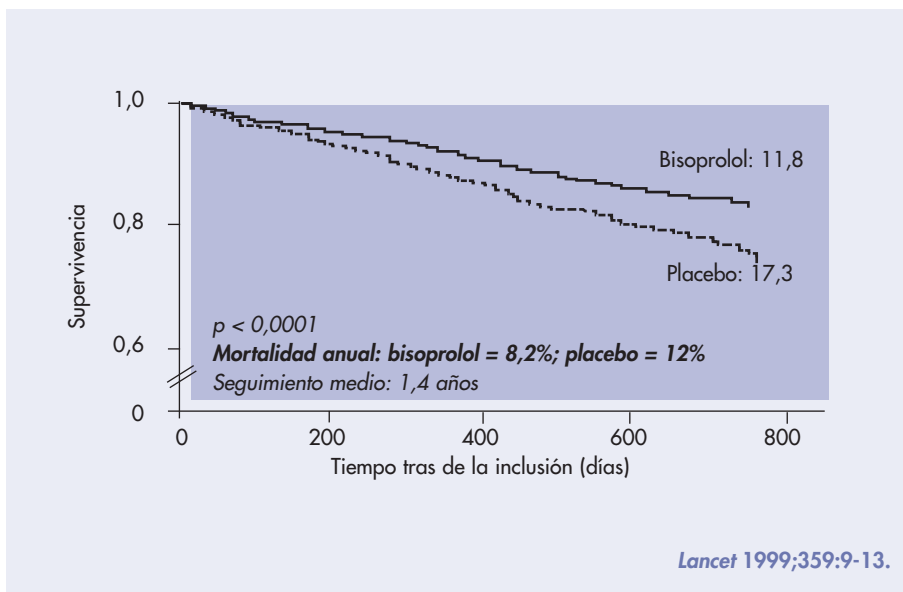


Fig. 1. Beta-bloqueantes en IC: estudio CIBIS-II.

Numerosos estudios han demostrado el beneficio de los beta-bloqueantes. En el estudio CIBIS-II los enfermos que recibieron bisoprolol tenían mejor supervivencia que los que recibieron placebo (figura 1). En el año 1999 se publicó el estudio CAPRICORN, realizado con pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular tras haber tenido un infarto agudo de miocardio (figura 2). En el estudio MERIT-HF los enfermos con insuficiencia cardíaca crónica en grados funcionales II-IV que recibieron metoprolol tuvieron menos mortalidad que los que recibieron placebo (figura 3). En el estudio COPERNICUS, realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, grados funcionales III-IV, carvedilol fue asociado a una mejoría en la evolución de estos pacientes (figura 4). El último estudio en que se demostró el beneficio de los beta-bloqueantes fue el estudio SENIORS realizado con nebivolol en que los enfermos que lo recibieron también tenían una menor incidencia de mortalidad y hospitalización a lo largo del estudio. La característica principal de este último estudio es que incluyó a pacientes que tenían una edad más avanzada, en comparación con los estudios previos, y quizá refleja un poco mejor cuál es la situación de los pacientes con insuficiencia cardíaca que vemos en nuestra práctica clínica diaria (figura 5).

La indicación de los beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica es para reducir la morbi-mortalidad (nivel de evidencia 1A). Sólo hay

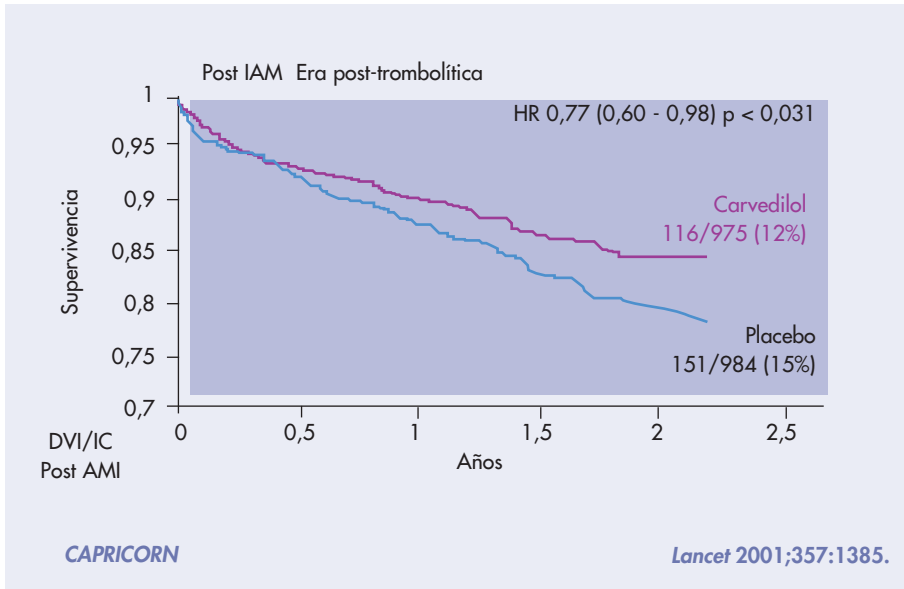


Fig. 2. Beta-bloqueantes en IC: estudio CAPRICORN.

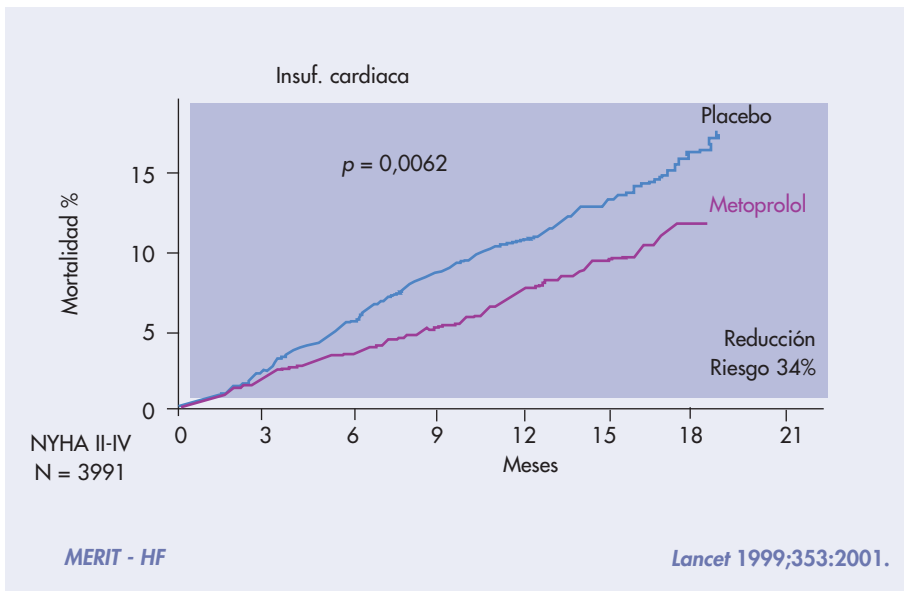


Fig. 3 . Beta-bloqueantes en IC: estudio MERIT-HF.

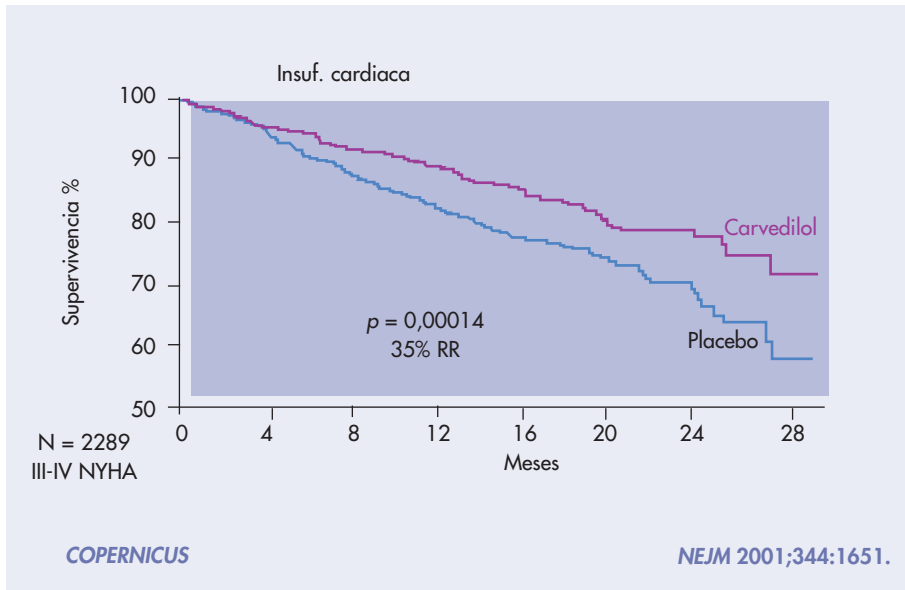


Fig. 4. Beta-bloqueantes en IC: estudio COPERNICUS.

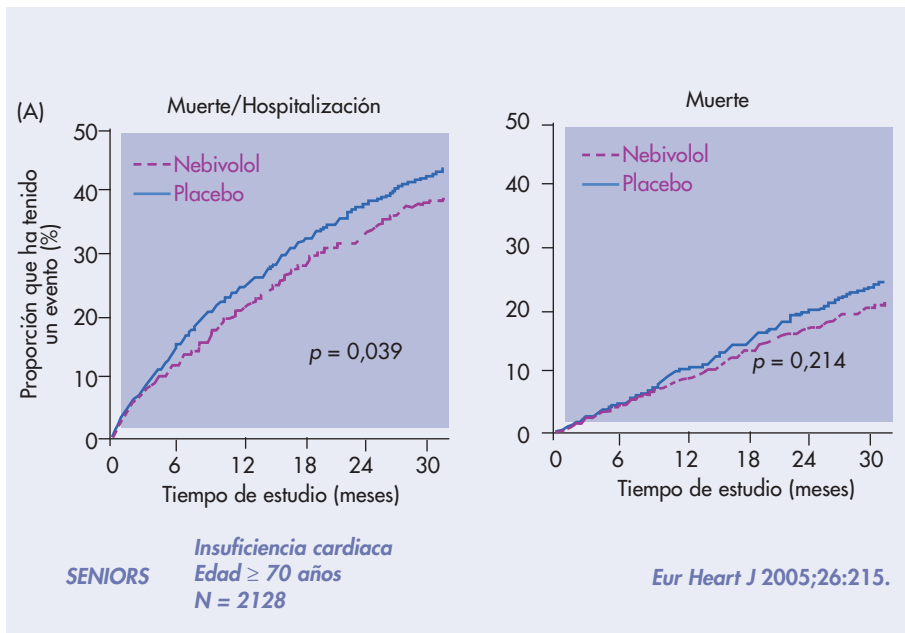


Fig. 5. Beta-bloqueantes en IC: estudio SENIORS.

otros 2 grupos farmacológicos que hacen lo mismo: los IECA y los bloqueantes de los receptores de la aldosterona. En los enfermos con disfunción ventricular asintomática post-infarto, es decir, los que nunca han tenido síntomas de insuficiencia cardiaca post-infarto, la indicación es también para reducir la morbi-mortalidad aunque el efecto es menos llamativo en los enfermos que tienen insuficiencia cardiaca sintomática (nivel de evidencia 1A). En los enfermos con insuficiencia cardiaca diastólica la indicación sigue siendo en todos los enfermos con el objetivo de reducir la frecuencia cardiaca ya que con ello mejora el funcionamiento del ventrículo al prolongar la diástole. En este caso, como en el caso de otros fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, no hay prácticamente estudios en donde se tenga evidencia de la mejoría del paciente a largo plazo con un diseño adecuado. Por eso el grado de evidencia es C, es decir, los expertos que hacen la recomendación creen que es adecuado por la fisiopatología más que porque haya estudios en donde se demuestre ese efecto.

A pesar de que las guías son muy claras, un estudio ha analizado el porcentaje de pacientes, con un diagnóstico intrahospitalario de insuficiencia cardiaca, que en estos momentos están siendo tratados con beta-bloqueantes y con otros fármacos al ser dados de alta del hospital. El estudio corresponde a 2 periodos de tiempo, en realidad son 2 estudios, el EURO HEART FAILURE SURVEY I, realizado en 2002, y el EURO HEART FAILURE SURVEY II, realizado en el año 2005. En el caso de los beta-bloqueantes, su empleo ha aumentado en estos 3 años de forma muy significativa pero, de todos modos, sólo el 64% de los enfermos que son dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca reciben beta-bloqueantes, fármacos que han demostrado que mejoran el pronóstico a largo plazo (figura 6).

En las guías, la recomendación de los beta-bloqueantes en la insuficiencia cardiaca es clara. Para emplear beta-bloqueantes el enfermo no debe hallarse inestable, entendiendo por tal situación aquella en la que el enfermo necesita fármacos estimulantes de los mismos receptores o que el enfermo, por estar hipotenso o en *shock* cardiogénico, precise de fármacos inotrópicos, como dopamina o dobutamina, para mantenerlo con vida. Pero, una vez que ya no necesita estos fármacos, los beta-bloqueantes están indicados a no ser que exista alguna contraindicación. Las contraindicaciones para el empleo de beta-bloqueantes son la hipotensión arterial sintomática, la bradicardia sintomática y el asma, sintomática o no sintomática. En los enfermos asmáticos los beta-bloqueantes están contraindicados incluso los que son muy selectivos de los receptores beta-1. El asma es realmente la única contraindicación absoluta de los beta-bloqueantes ya que la hipotensión arterial y la bradicardia son contraindicaciones si son sintomáticas o si el enfermo no puede tolerar el fármaco; además, son situaciones que pueden ser transitorias.

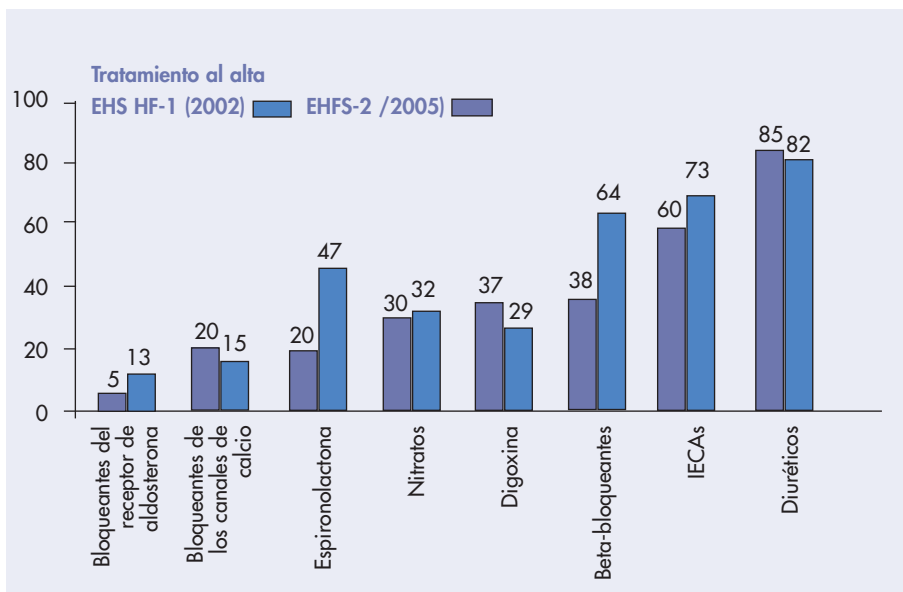


Fig. 6. Estudio EUROHEART FAILURE SURVEY.

La recomendación es iniciar el uso de beta-bloqueantes con dosis muy bajas y aumentos muy lentos. Se deben hacer controles periódicos de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial ya que estos fármacos disminuyen la frecuencia cardiaca y la tensión arterial.

Como hemos comentado previamente, para iniciar el uso de beta-bloqueantes el paciente debe estar estable (sin evidencia de edemas ni necesidad de fármacos inotrópicos), en el hospital o en las consultas externas. No necesariamente el enfermo ha tenido que ser dado de alta del hospital y estar estable y asintomático para iniciar el tratamiento con beta-bloqueantes. Se puede empezar el tratamiento durante la hospitalización y no hay que demorarlo si no existen contraindicaciones. En el estudio EURO HEART FAILURE SURVEY se evidenció que hay un porcentaje de enfermos que reciben beta-bloqueantes al alta del hospital pero dicho porcentaje no aumenta cuando el enfermo ha sido seguido durante un periodo de 3 meses. Además, existe una relación entre el pronóstico del enfermo a largo plazo y el hecho de recibir beta-bloqueantes antes de ser dado de alta del hospital o en el momento de ser dado de alta del hospital. En el estudio EURO HEART FAILURE SURVEY se comparó la supervivencia en pacientes dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en función del tratamiento al alta: beta-bloqueantes, IECAs ó ARA-II o inhibidores de la aldosterona. Los enfermos que no recibieron ninguno de estos tratamientos tuvieron una supervivencia a largo plazo mucho menor que los enfermos que recibían 2 de

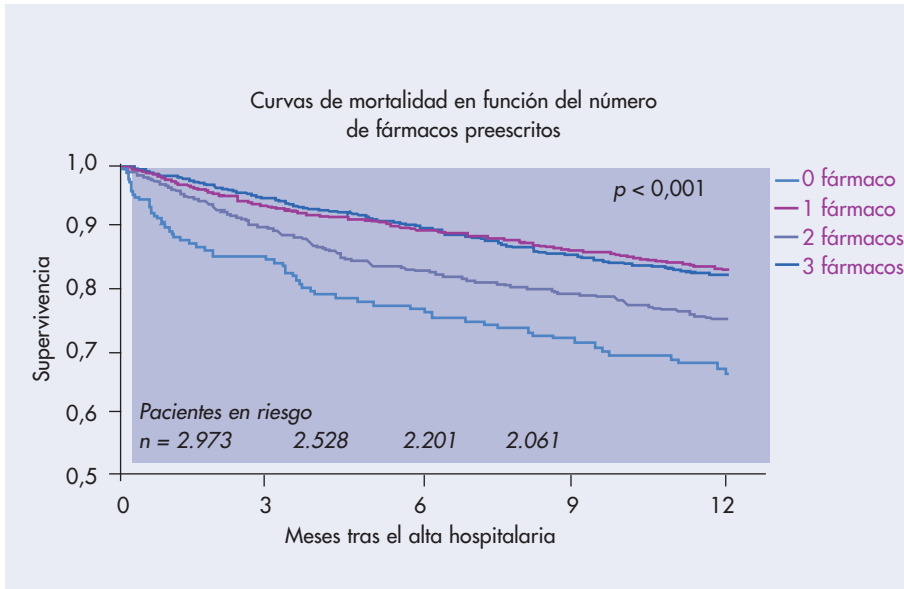


Fig. 7.

estos fármacos o 3 fármacos. Con lo cual, evidentemente, el tratamiento con beta-bloqueantes, cuanto antes se inicie, mejor. Además, se vio que el dar IECAs o beta-bloqueantes, al ser dado de alta del hospital, iba asociado de forma independiente con un mejor pronóstico a largo plazo y una menor mortalidad (figura 7).

Con los resultados del estudio ATICA, estudio de adherencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca, podemos ver qué es lo que hacemos en España. En los Servicios de Cardiología, el 51% de los pacientes que fueron dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca recibían beta-bloqueantes al alta hospitalaria (figura 8). En el estudio ICCAR se vio que en las consultas extrahospitalarias de cardiología el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardiaca que reciben beta-bloqueantes es del 60% (figura 9). Las cifras son variables según el estudio que revisemos pero desde luego queda un número muy significativo de enfermos que no están recibiendo beta-bloqueantes.

La lista de beta-bloqueantes es extensa y cada uno de ellos tiene sus peculiaridades. Los beta-bloqueantes son un conjunto de fármacos muy heterogéneo. Puede que los IECAs sean todos de un efecto de clase, de los trombolíticos no sabemos distinguir si uno es mejor que otro pero, desde luego, los beta-bloqueantes tienen un efecto de clase sólo a medias ya que actúan sobre diferentes receptores; la potencia de actuación sobre esos receptores es distinta de un beta-

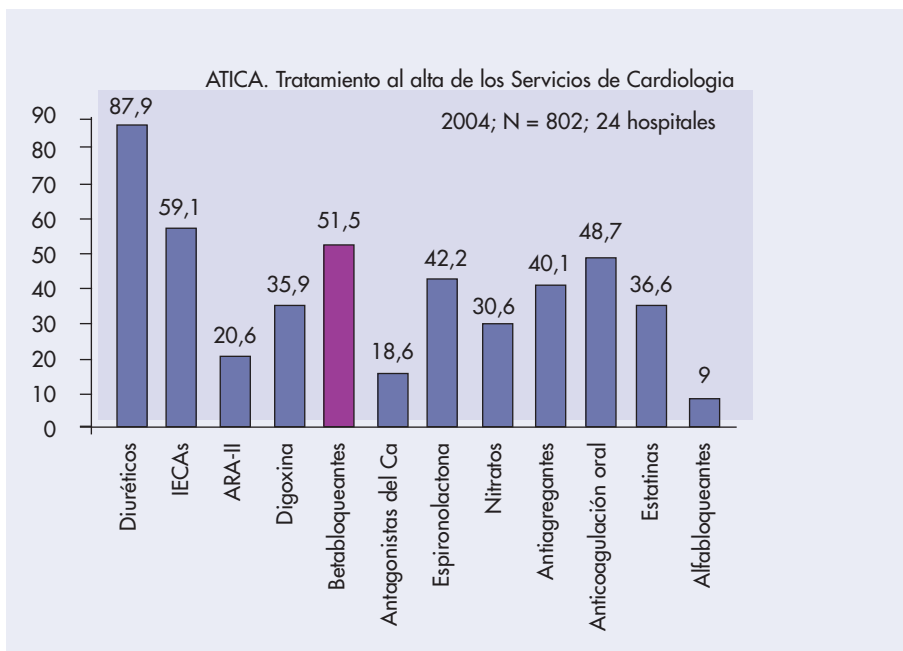


Fig. 8. Estudio ATICA. Tratamiento al alta de los Servicios de Cardiología.

bloqueante a otro, unos son lipofílicos y otros son hidrosolubles. Dada su diversidad, debemos utilizar en los pacientes con insuficiencia cardiaca los beta-bloqueantes que hayan demostrado un beneficio por la diversidad de efectos que tienen y además porque las dosis en insuficiencia cardiaca no van para controlar los síntomas. El uso de los beta-bloqueantes en la hipertensión arterial tiene un objetivo claro: alcanzar una cifra objetivo de tensión arterial. En la insuficiencia cardiaca no tenemos ese punto de referencia y hay que guiarse por las dosis que se diseñaron en los ensayos clínicos. Los 4 fármacos que han demostrado su beneficio en los pacientes con insuficiencia cardiaca son nebivolol, bisoprolol, metoprolol y carvedilol.

Hace unos años éramos mucho más rigurosos en empezar el uso de beta-bloqueantes con una dosis muy pequeña; se tenía una cierta precaución, sobre todo tras un periodo de descompensación. Hoy se sabe que hay que empezar por dosis bajas pero quizá no tan bajas como las que se recomiendan en las guías (figura 10). Para un médico que no está habituado a ver a enfermos con insuficiencia cardiaca lo mejor es aprender a usar un beta-bloqueante específico, saber con qué dosis empezar y cómo subirla.

En los enfermos que tienen hipotensión arterial o las cifras de tensión arterial están en el límite nos podríamos plantear si es mejor aumentar la dosis de los

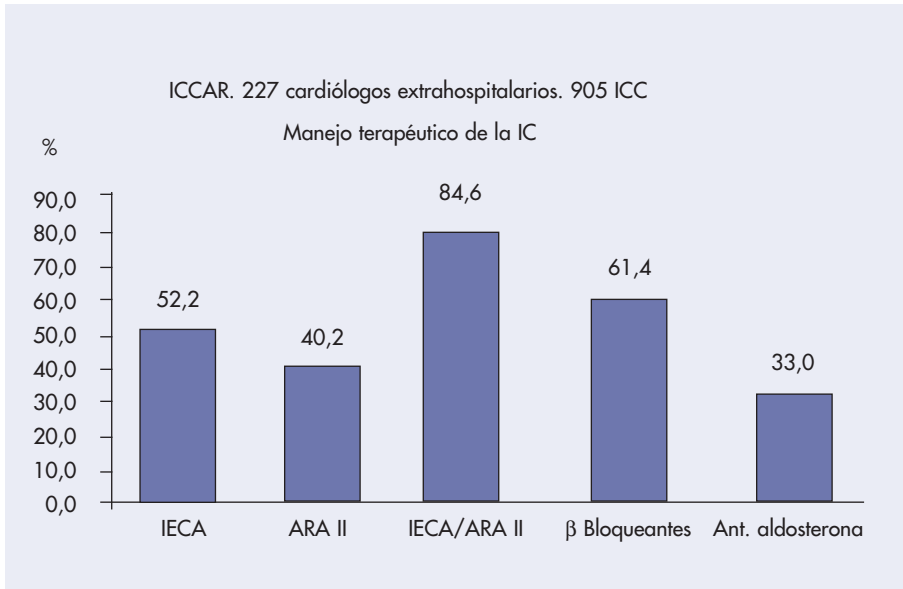


Fig. 9. Manejo terapéutico de la IC: estudio ICCAR.

IECAs o añadir un beta-bloqueante. Los estudio ATLAS y NETWORK, realizados con IECAs en pacientes con insuficiencia cardiaca con el fin de comprobar si aumentar su dosis incrementa el beneficio clínico, comprobaron que los síntomas siguen igual al aumentar la dosis, que la morbilidad de forma significativa se reduce un poco y que la mortalidad no se reduce de forma significativa. Sin embargo, si a los enfermos que ya están tomando una dosis de IECAs se les añade un beta-bloqueante, lo que se consigue es una mejoría de los síntomas, una disminución de la morbi-mortalidad, de la mortalidad total, de la mortalidad cardiovascular, de la muerte súbita, de la muerte por insuficiencia cardiaca, de la necesidad de ingreso hospitalario por descompensación de la insuficiencia cardiaca o mortalidad por otras causas cardiovasculares. Con lo cual, ante la duda, siempre es mejor la asociación de los 2 a tener que subir la dosis de uno de ellos. Respecto a si empezar con el beta-bloqueante primero o el IECA, da igual empezar por uno o por otro. Quizá incluso en algunos aspectos sea mejor empezar por el beta-bloqueante: bloqueo neurohormonal más efectivo, mayor reducción del consumo de oxígeno y de la frecuencia cardiaca, mejor función diastólica, menor insuficiencia renal y mejor respuesta inicial.

En los grandes estudios de morbi-mortalidad con beta-bloqueantes hubo que suspender el tratamiento aproximadamente en el 15% de los pacientes supuestamente por efectos secundarios y en el mismo porcentaje hubo que suspender el placebo por posibles efectos secundarios, que evidentemente no estaban rela-

Dosis (mg)			
	Inicial	Objetivo	Real
Bisoprolol Cibis II	1,25/24 h	10/24 h	8,5
Carvedilol Copernicus	3,125/12 h	25/12 h	20
Metoprolol succinate Merit	12,5-25/24 h	100/12 h	75
Nebivolol Seniors	1,25/24 h	10/24 h	43

- Dosis inicial baja, aumento lento, progresivo.
- Aumentar la dosis/2-4 semanas

Fig. 10. Dosis de beta-bloqueantes.

cionados con el placebo pero en el momento de suspender el tratamiento no se sabía si era placebo o fármaco activo lo que tomaban. Con lo cual, el número de complicaciones que aparecen con el uso de beta-bloqueantes es muy pequeño. El que un enfermo que toma beta-bloqueantes se encuentre peor o tenga cifras de tensión arterial más bajas posiblemente sea debido a la evolución de su enfermedad y no al fármaco en sí mismo.

Los controles clínicos que hay que hacer en pacientes que toman beta-bloqueantes incluyen la determinación periódica de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial. Además, se debe recomendar a todos los enfermos con insuficiencia cardiaca que se pesen a diario. Se debe evitar el uso de fármacos inotrópicos negativos como son el verapamilo o el diltiazem y de AINEs.

Los efectos adversos de los beta-bloqueantes son la hipotensión arterial, la bradicardia o el bloqueo AV y la retención hidrosalina con empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca. Lo que hay que hacer en estos casos es revisar el tratamiento, revisar si toman algún fármaco de los que están prohibidos y si han tenido una buena adaptación a los otros tratamientos (sobre todo diuréticos). Se puede reducir temporalmente la dosis de beta-bloqueantes pero sólo se deben suspender en situaciones extremas como bloqueo AV completo sintomático ya que la suspensión del beta-bloqueante en un episodio de descompensación de insuficiencia cardiaca va acompañada posteriormente de una mayor mortalidad. En el estudio COMET se analizó qué sucedía con la posterior evolución de los enfermos con insuficiencia cardiaca que ingresaron en el hospital y

se suspendieron los beta-bloqueantes, aunque fuese de manera temporal. Los enfermos a los que se les suspendió el beta-bloqueante tuvieron un peor pronóstico, con lo cual, sólo deben suspenderse los beta-bloqueantes en los casos muy severos. Se debe mantener el fármaco en sus dosis habituales o reducirlas ligeramente si hay hipotensión arterial o bradicardia.

Hay que pedir consejo al especialista, es decir, a la persona que maneja habitualmente a los pacientes con insuficiencia cardiaca, cuando la etiología de la insuficiencia cardiaca es desconocida, cuando el enfermo está inestable o persisten los síntomas después de iniciar el tratamiento y de corregir los factores desencadenantes o agravantes que hayamos identificado. Hay que tener una vía de comunicación para poder consultar o para poder enviar a los enfermos complejos a alguien para que nos ayude.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Española, así como las Americanas, son muy claras en este sentido. Los beta-bloqueantes son fármacos con una indicación clara en todos los enfermos con insuficiencia cardiaca que no tengan contraindicaciones.

## Gestión clínica de la insuficiencia cardiaca: organización coordinada de la asistencia

Resumen de la ponencia presentada por el:

**Dr. Antonio Zapatero**

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Fuenlabrada. Madrid

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

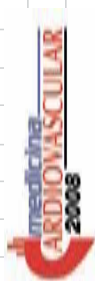
La insuficiencia cardiaca es una de las entidades patológicas que ha adquirido el sobrenombre de pandemia del siglo XXI a causa de su elevada prevalencia e incidencia así como a la extensa morbimortalidad asociada, siendo esos hechos más destacable en los países desarrollados pero, lejos de mejorar, parece que la insuficiencia cardiaca (IC) aumentará la magnitud como problema social principalmente a expensas de los países en vías de desarrollo, en donde se espera un notable incremento del número de casos.

En España la magnitud de la IC en el sistema de salud la podemos ver reflejada en la figura 1 donde, dentro de los 25 procesos más frecuentes en el Sistema Nacional de Salud (SNS), la IC estable (GRD 127) aparece en cuarto lugar y la IC con complicaciones en el decimocuarto puesto (GRD 544). La suma de ambas entidades dan un total de 90.479 altas en el año 2005, lo que supuso el 2,5% de las altas de ese año por el SNS.

Estos datos indican la relevancia global de la IC sobre el sistema sanitario, pero de forma particular tiene mayor impacto en especialidades como la Medicina Interna (figura 2), donde para ese mismo año se registraron un total de 47.022 altas por episodios de IC, que constituyeron el 10,19% de las altas dadas ese año por los Servicios de Medicina Interna (ante el 5% del total del SNS).

Dentro del total de ingresos por IC, aproximadamente dos terceras partes pertenecen a Medicina Interna, y el tercio restante, a Cardiología. Pero tal vez la diferencia más significativa radique en el número de ingresos con GRD 544 (es decir, IC con complicaciones), con un 62% para Medicina Interna y un 38% para Cardiología (la IC ingresa más en Medicina Interna, siendo más complicada de media respecto a la que se ve en Cardiología).

El perfil del paciente ingresado por IC en los Servicios de Medicina Interna es el siguiente; la edad media es de 79,16 años, con un 58,8% de mujeres; la estancia media del ingreso se prolongó hasta los 9,7 días, con una mortalidad durante el mismo del 11,5% (2,8% en las primeras 48 horas) y el 72,8% de los pacientes presentaban comorbilidades (en la figura 3 pueden apreciarse las principa-



Altas atendidas en los hospitales generales del SNS en el 2005

**Tabla 1: 25 procesos más frecuentes hospitales SNS. Año 2005**

Código	Definición	Total año	Porcentaje
573	Flebotomía complejizada	289.417	8,3%
583	Tratamiento de un infarto de miocardio, síndrome coronario agudo	248.728	7,2%
572	Flebotomía complejizada	246.424	7,2%
527	Albúmina capilar & otros	193.287	5,6%
574	Quemadura complejizada	184.407	5,3%
588	Prost. total de codo & otros con la articulación de hombro en el	81.052	2,3%
587	Artroscopia de hombro & ligamento cruzado anterior & posterior	74.818	2,2%
426	Quemadura por escaldadura con el agua caliente (superficie corporal)	394.174	11,3%
586	Artroscopia de hombro & ligamento cruzado anterior & posterior	22.820	0,7%
14	Epinefrina, sulfato de sodio, epinefrina, sulfato de sodio & hidrocortisona	36.248	1,0%
582	Prostesis total de codo & otros con la articulación de hombro	31.944	0,9%
200	Resección de tejido adiposo & frías de tejido adiposo	222.000	6,5%
585	Prostesis	192.528	5,6%
516	Albúmina capilar & otros	182.214	5,3%
585	Tratamiento de un infarto de miocardio, síndrome coronario agudo	161.525	4,7%
587	Artroscopia de hombro & ligamento cruzado anterior & posterior	146.147	4,2%
582	Prostesis total de codo & otros con la articulación de hombro	127.273	3,7%
588	Prostesis total de codo & otros con la articulación de hombro	124.991	3,6%
585	Tratamiento de un infarto de miocardio, síndrome coronario agudo	124.764	3,6%
10	Albúmina capilar & otros	113.730	3,3%
13	Albúmina capilar & otros	112.474	3,2%
Total 25 procesos más frecuentes		3.541.107	100,0%

Total: 3.541.107 episodios

ICC sin complicaciones: 59.256 (1,67%)

ICC con complicaciones: 31.223 (0,88%)

Total ICC: 90.479 (2,5%)

Fig. 1.

les comorbilidades de estos pacientes y el índice de Charlson, que refleja la acumulación de comorbilidades en el paciente, hecho frecuente en esta muestra, lo que refleja la complejidad del paciente ingresado en Medicina Interna por IC).

## Coste económico de la insuficiencia cardiaca

Uno de los motivos por los que la IC genera tanta preocupación para los sistemas de salud es el elevado porcentaje del gasto total que supone su manejo.

Para poder entender la complejidad del problema se deben explicar con anterioridad algunos conceptos básicos de gestión (para simplificar esta tarea pondremos como referencia un hospital medio español con 400 camas).

Para valorar el coste de un ingreso se ha estandarizado una unidad de referencia, la cual sería el gasto producido por un ingreso de colecistectomía sin complicaciones, para cada entidad le adjudicaremos un peso para reflejar el coste de su ingreso (el peso se mide en unidades y es el número de unidades básicas que ha supuesto su estancia en el hospital, sirva como ejemplo que en España el ingreso por IC en Medicina Interna tiene un peso medio de 2,3, es decir, que el gasto de un ingreso por IC supone el de 2,3 veces una colecistectomía sin com-

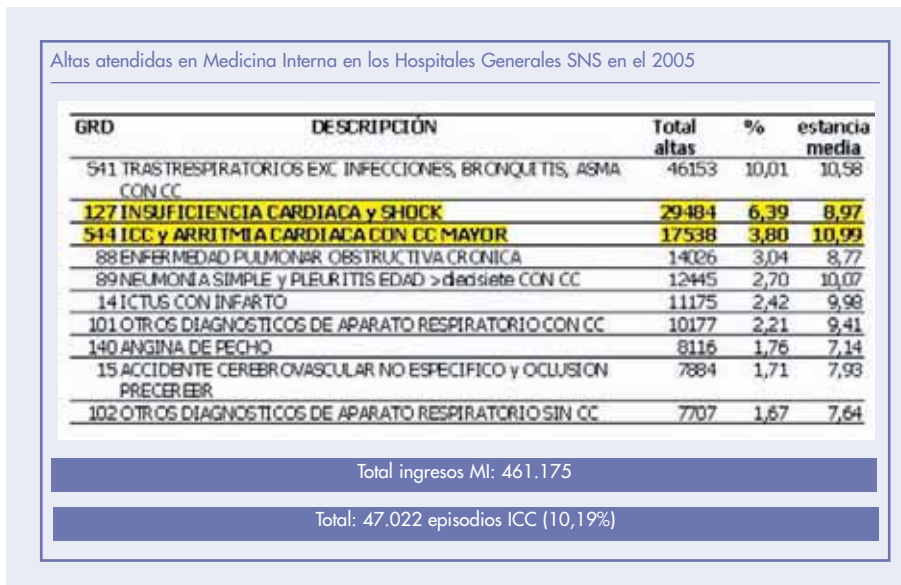


Fig. 2.

plicaciones), esto también se denomina en España como UCH (unidad de complejidad hospitalaria), que varía según el centro acorde con sus características.

Si consideramos una UCH de 1.800 euros en un hospital en el que la IC con GRD 127 (IC sin complicaciones) tenga un peso de 1,5 mientras que para el GRD 544 (IC complicada) sea de 3,5, ello supondrá un gasto por ingreso de 2.700 euros por cada GRD 127 y de 6.300 euros por cada GRD 544 (recuérdese que estos valores variarán en dependencia de la UCH y el peso de la enfermedad de cada hospital).

Si estos datos, con esta UCH de 1.800 euros, se extrapola a los más de 90.000 ingresos por IC que se realizaron en el año 2005, se obtiene un gasto aproximado para el sistema de salud de 356 millones de euros sólo para esta entidad.

Esta magnitud económica es la responsable de la búsqueda de medidas que permitan reducir la tasa de ingresos por IC, ya que es el ingreso la principal fuente de gasto de esta enfermedad. A continuación se detallan algunas de las medidas o propuestas encaminadas a lograr este fin:

- El uso y la adecuada adherencia por parte del especialista a guías de práctica clínica ha demostrado lograr un mayor control de los pacientes y, en el caso de la IC, reducir la tasa de reagudizaciones e ingresos.
- Existen claras diferencias entre Medicina Interna y Cardiología respecto a la IC, comenzando por el perfil del paciente, habitualmente de mayor edad y comor-

Comorbilidad en pacientes con IC		Charlson		
Diabetes mellitus	36,6%			
EPOC	30,6%			
HTA	29,9%			
Anemia	18%			
Hipercolesterolemia	11,1%			
Obesidad	11%			
Cardiopatía isquémica	10,8%			
Insuficiencia renal crónica	10%			
Enfermedad arterial periférica	7,1%			
Enfermedad cerebrovascular	5,6%			
			Nº casos	%
		Valid 1	12.783	27,2
		2	16.888	35,9
		3	9.866	21,0
		4	4.529	9,6
		5	1.682	3,6
		6	547	1,2
		7	153	0,3
		8	49	0,1
		9	194	0,4
		10	195	0,4
		11	81	0,2
		12	32	0,1
		13	16	0,0
		14	5	0,0
		16	2	0,0
		Total	47.022	100,0

Fig. 3.

bilidad en los ingresos de Medicina Interna, lo que repercute en una mayor complejidad de manejo y, en definitiva, un mayor coste por episodio, si bien se observa que los pacientes ingresados en Cardiología reciben en mayor porcentaje pruebas diagnósticas como ecocardiograma o cateterismo que igualmente incrementan el coste del ingreso. Al respecto existen estudios que demuestran que la opción con mayor rentabilidad coste/beneficio es la de consultas multidisciplinares para la IC, reduciendo la estancia media y costes globales en la hospitalización.

- Gran desarrollo actual están cobrando las alternativas a la hospitalización convencional, con la implantación de unidades de hospitalización a domicilio, hospitales de día, unidades de corta estancia o unidades de atención por procesos asistenciales; todas estas fórmulas han demostrado una reducción de los costes globales en las hospitalizaciones por IC.
- Aparte de estas alternativas de hospitalización, también se vienen implantando en los últimos años consultas o unidades monográficas de IC, en los que generalmente cobra especial relevancia la figura de un equipo de enfermería con capacitación especializada en este área, realizando medidas principalmente preventivas para evitar las descompensaciones, reduciendo con ello la tasa de reingresos. En este aspecto no hay que olvidar que el peso principal del manejo del paciente con IC es desarrollado en atención primaria, y a este nivel la creación de consultorías que mantengan estrecha relación con la atención

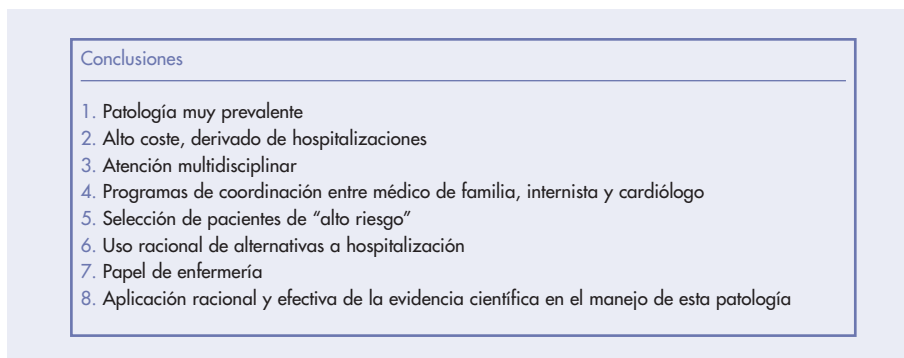


Fig. 4.

primaria permite igualmente reducir los reingresos mediante la identificación y estrecho control de los pacientes pluripatológicos de alto riesgo, resolución de problemas en el diagnóstico o tratamiento, etcétera.

De forma añadida a estas nuevas estrategias debe incluirse la posibilidad de optimizar los ingresos convencionales, principalmente por la vía de identificar en los pacientes factores que sean predictores de reingresos, procurándoles a los mismos una vigilancia más estricta para prevenir las reagudizaciones.

A forma de conclusión (figura 4), no olvidar que la IC es una patología muy prevalente, que supone un alto coste económico derivado de las hospitalizaciones, que requiere una atención multidisciplinar (con programas de coordinación entre médico de atención primaria, internista y cardiólogo), debiendo identificar a los pacientes de alto riesgo para aplicar medidas preventivas, aplicar cuando sea posible y de forma racional las alternativas a la hospitalización convencional, pudiendo posteriormente aplicarse programas de seguimiento donde cobra gran importancia el papel de un equipo de enfermería especialmente preparado para ello.

## Utilización de betabloqueantes en la práctica clínica

Resumen de la ponencia presentada por el:

**Dr. Jesús Casado**

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

En España existe una importante infraprescripción de betabloqueantes; en la figura 1 puede apreciarse cómo nuestro país ocupa el último lugar en la prescripción de betabloqueantes al alta tras un episodio de insuficiencia cardiaca. Estos datos de registros europeos también se han corroborado con registros nacionales como el de SEMI-IC, realizado sobre ingresos en Medicina Interna por insuficiencia cardiaca (IC), observándose en la figura 2 cómo la prescripción de los betabloqueantes al alta apenas llega al 10%.

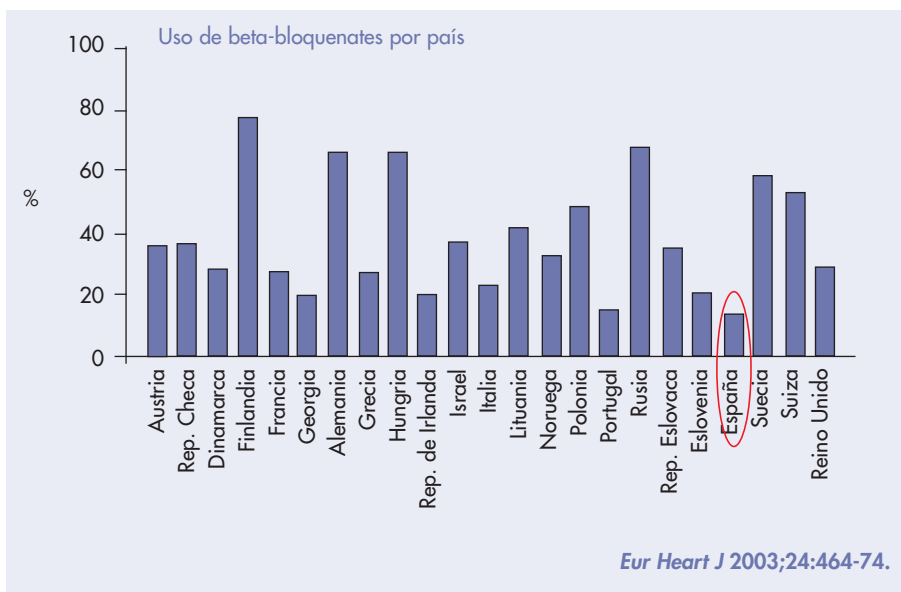


Fig. 1.

Tratamientos previos a la hospitalización y prescritos al alta (excluyendo a los pacientes fallecidos)		
	Tratamiento previo al ingreso (porcentaje de pacientes)	Tratamiento en informe de alta (porcentaje de pacientes)
Diuréticos	68,86	92,51
IECA	42	66,05*
Digoxina	32,77	42,28
Espironolactona	15,66	32,63
Bloqueadores beta	8,72	9,83**
ARA II	6,25	6,75
Anticoagulantes	23,78	31,42
Nitratos	28,76	37,90
Amlodipino	7,65	9,59
Amiodarona	7,51	9,75

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina.  
\* El 73,4% de los pacientes con disfunción sistólica reconocida.  
\*\* El 12,3% de los pacientes con disfunción sistólica reconocida.

*Med Clin (Barc) 2002;118(16):605-10.*

Fig. 2.

Esta situación no se puede atribuir a la falta de estudios o trabajos que justifiquen el uso de los betabloqueantes pues, como se puede ver en la figura 3, existen datos consistentes para diferentes principios dentro de la familia de los betabloqueantes que atribuyen un efecto beneficioso tanto a nivel clínico como en la mejoría del pronóstico cardiovascular (destacar que el bucindolol no mostró una mejoría estadísticamente significativa respecto al placebo y por ello no se incluye en la lista de betabloqueantes recomendados). Los resultados de estos ensayos clínicos se han traducido por indicaciones por parte de las guías de práctica clínica para los betabloqueantes en todos los estadios de la insuficiencia cardíaca, siendo los betabloqueantes de uso aceptado por haber demostrado beneficio pronóstico en los mencionados ensayos los siguientes: carvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol (todos ellos cardioselectivos excepto carvedilol, que tiene un efecto de bloqueo alfa y destacando que el nebivolol tiene un efecto vasodilatador a través de la liberación de óxido nítrico).

Si bien no es la falta de evidencias científicas sobre su beneficio lo que justifica la escasa utilización de los betabloqueantes, deberemos buscar otras causas que motiven esta circunstancia y entre ellas podemos destacar:

- El desconocimiento por parte del clínico de las guías de práctica clínica y de las recomendaciones que éstas imparten.

Molécula	Carvedilol	Bisoprolol	Metoprolol	Nebivolol	Bucindolol
Estudios	Copernicus	CIBIS II	MERIT HF	SENIORS	BEST
Número de pacientes	2.289	2.647	3.991	2.128	2.708
Edad media	64	61	64	76	60
NYHA	IV	III-IV	II-IV	II-III	III-IV
Dosis inicio (mg)	3,125	1,25	12,5-25	1,25	3
Dosis máxima (mg)	25-50	10	200	10	100-200
FEVI	< 25%	< 35%	< 40%	36%	< 35%
Reducción muerte total	35%	34%	34%	14%	10% ns

**Fig. 3.** Hasta 1996 no se produce una aceptación general del beneficio de los betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca. El estudio con carvedilol (USCS) dirigido por Packer y Bristow<sup>3</sup> demuestra que el carvedilol añadido a un IECA es capaz de reducir la mortalidad en un 65% más, en pacientes con insuficiencia cardiaca en clases funcionales II y III. Recientemente, los estudios CIBIS II<sup>4</sup>, MERIT-HF<sup>5</sup> y COPERNICUS<sup>6</sup> han demostrado de forma taxativa los resultados beneficiosos del bisoprolol, metoprolol y carvedilol, respectivamente. El CIBIS II es un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 2.647 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en grados III, IV (el 83% en clase III) con fracción de eyección (FE) igual o inferior al 35%. Todos los pacientes recibían IECA y diurético y se cruzaron a bisoprolol o placebo. El estudio se detuvo de forma prematura al constatarse una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con bisoprolol. La media de seguimiento fue de 1,3 años. Se redujo la mortalidad total en un 34% a expensas, fundamentalmente, de la reducción de la muerte súbita (44% de reducción), mientras que la reducción de la mortalidad por fallo de bomba resultó no significativa. No hubo diferencia entre insuficiencia cardiaca de causa isquémica y no isquémica. El bisoprolol redujo los ingresos por descompensación de la insuficiencia cardiaca en un 36%. La tolerabilidad y la tasa de abandonos fue comparable al grupo placebo. El estudio MERIT-HF confirmó la hipótesis de que el metoprolol, añadido al tratamiento convencional con IECA y diuréticos, puede reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. El estudio incluyó 3.991 pacientes en clase funcional II-IV de la NYHA con FE igual o inferior al 40% aleatorizado frente a placebo. El estudio se terminó prematuramente al año de seguimiento debido al efecto beneficioso del metoprolol en la mortalidad. La mortalidad total y la cardiovascular descendieron significativamente. El tratamiento con metoprolol redujo la muerte súbita en un 41%; la mortalidad por cualquier causa, en un 34%, y el riesgo combinado de muerte y hospitalización, en un 25-30%. En general, en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada, mejora la supervivencia y disminuye el número de ingresos por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. El USCS, el CIBIS-II y el MERIT-HF demostraron el efecto beneficioso del uso de betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca ligera o moderada debida a disfunción sistólica.

→



La eficacia y seguridad del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca severa se valoró de forma específica en dos grandes estudios, el BEST7 (*Beta-Blocker Evaluation Survival Trial*) y el COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival*). En el estudio BEST se añadió el bucindolol, un betabloqueante no selectivo, al tratamiento convencional en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa. El bucindolol no demostró reducir la mortalidad en este grupo de pacientes. El estudio incluyó a 2.708 pacientes, la mayoría en clase III (92%), el resto en clase IV. La FE media era del 23%. El seguimiento medio fue de dos años. Aunque se dio una tendencia a reducir la mortalidad, comparado con el grupo placebo, ésta no resultó significativa. En el estudio COPERNICUS fueron incluidos 2.289 pacientes en clase funcional IV con FE igual o inferior al 25%. Se aleatorizaron a carvedilol o placebo añadidos ambos al tratamiento convencional. El estudio se detuvo prematuramente al apreciarse una reducción de la mortalidad en el grupo con carvedilol. En este subgrupo de alto riesgo, el carvedilol redujo la mortalidad total un 35%. El estudio COPERNICUS demuestra que el carvedilol reduce la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca severa por disfunción sistólica que no requieran soporte inotrópico o diuréticos intravenosos.

---

- Miedo ante la posible aparición de efectos secundarios; ésta no es en principio una causa válida, pues los datos de seguridad aportados por los diferentes ensayos clínicos existentes reflejan que son unos fármacos seguros usados con precaución y siguiendo unas pautas determinadas.
- Dificultad para titular la dosis; a este nivel surgen con mucha frecuencia dudas en el clínico, pues con frecuencia la prescripción del betabloqueante previamente al alta debe seguirse de una supervisión posterior realizada generalmente por otro clínico, con la incertidumbre sobre si se realizará de forma correcta y esta circunstancia termina produciendo que en muchas ocasiones se postponga el inicio del betabloqueo para que se haga en consultas o a nivel de atención primaria.
- Existencia de contraindicaciones para su uso por la comorbilidad del paciente.

Los potenciales efectos secundarios de los betabloqueantes son los siguientes:

- Empeoramiento de la IC; es transitorio y ocurre durante las primeras semanas de tratamiento, siendo inconstante su aparición.
- Bradicardia.
- Hipotensión arterial.
- Broncoespasmo.
- Mareo (secundario a la bradicardia y/o hipotensión arterial).

Todos estos efectos secundarios son reversibles y controlables-prevenibles con un adecuado seguimiento de los pacientes.

La adecuada posología de los betabloqueantes se puede interpretar en la figura 4, debiendo comenzar siempre por dosis bajas, duplicando la dosis cada dos semanas si no existe contraindicación para ello, para lo cual deben evaluarse potenciales efectos adversos como síntomas de reagudización de IC, retención de líquidos, hipotensión o bradicardia entre 7 y 14 días después del incremento de dosis. Se seguirá esta pauta de actuación hasta que se logra alcanzar la dosis máxima u objetivo o la dosis máxima tolerada por el paciente.

Las contraindicaciones para el uso de los betabloqueantes se especifican en la figura 5.

Titulación de dosis		
Fármaco	Dosis inicial	Dosis mantenimiento óptima
Carvedilol	3,125 mg/12 h	25 mg/12 h
Bisoprolol	1,25 mg/d	10 mg/d
Metoprolol CR/XL	12,5 mg/d	200 mg/d
Nebivolol	1,25 mg/d	10 mg/d

Fig. 4. Metoprolol CR/XL hace referencia a que es succinato de liberación retardada.

Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"><li>• Asma bronquial</li><li>• EPOC severa</li><li>• Bradicardia &lt; 60 lpm sintomática</li><li>• Presión arterial sistólica &lt; 85 mm Hg</li><li>• Bloqueo AV 2º o 3º grado o enfermedad del seno</li><li>• PR &gt; 0,24 seg en el electrocardiograma</li><li>• ICC inestable que requiera drogas vasoactivas</li></ul>

Fig. 5.

A continuación se desarrollarán brevemente algunas cuestiones que con frecuencia plantean dudas en el manejo clínico relacionado con el tratamiento con betabloqueantes, recordando que la finalidad es lograr una simplificación de su uso para con ello lograr un mayor índice de prescripción (figura 6):

Cuestiones prácticas

- ¿Cuál es el mejor BB para utilizar?
- ¿Cuándo comenzar la terapia con el BB?
- ¿Empezar primero con BB o con IECA?
- ¿Qué hacer ante episodios de reagudización?
- ¿Qué hacer si el paciente se hipotensa?
- ¿Qué pasa si hay bradicardia?

Fig. 6.

## 1) ¿Cuál es el mejor betabloqueante para utilizar?

Ninguno de los cuatro betabloqueantes mencionados en la lista de uso aceptado ha demostrado superioridad sobre los demás, pero se han de conocer dos puntualizaciones.

El estudio COMET observó que el carvedilol disminuía la mortalidad global de los pacientes (tanto de origen cardiovascular como de no cardiovascular) en comparación con el metoprolol, sin existir efectos diferenciadores en cuanto a la tasa de reingresos hospitalarios. La crítica a este estudio a la hora de sacar conclusiones de sus resultados es que se empleó metoprolol tartrato, y no succinato, que fue el utilizado en aquellos ensayos en los que el metoprolol demostró mejoría pronóstica, y de forma añadida la dosis de metoprolol empleada fue inferior a la habitual para este fármaco, todo ello hace que deban tomarse con reserva los resultados de este estudio para sacar conclusiones de superioridad farmacológica.

Otra peculiaridad para decantarse por un betabloqueante lo plantea el estudio SENIORS con nebivolol, que pretendió adaptar su grupo de estudio en mayor medida a la población real en la práctica clínica, para ello elevó la edad media (76 años, siendo todos los sujetos de estudio mayores de 70 años), con un elevado por-

centaje de pacientes con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (el resto de ensayos clínicos que encontraron beneficio con el tratamiento con betabloqueantes mostraban poblaciones mucho más jóvenes y sólo con FEVI deprimida). La reducción de mortalidad con nebivolol encontrada en el SENIORS (14%) fue más modesta que con el resto de betabloqueantes (en torno al 30%), pero la parte criticable del estudio fue la de encontrar en el grupo control una mortalidad mucho más reducida de la esperable dadas sus características (comparado con estudios poblacionales descriptivos), y por lo tanto la población de estudio no fue tan fiel reflejo de la encontrada en la práctica clínica.

## 2) ¿Cuándo comenzar la terapia con el betabloqueante?

El inicio del betabloqueo requiere que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, sin necesidad de tratamiento inotrópico endovenoso y con los síntomas congestivos controlados con el tratamiento diurético.

Aparte de estos criterios necesarios para su comienzo, el tratamiento con betabloqueantes puede iniciarse tanto antes del alta como *a posteriori* de ésta en las consultas. Las dudas sobre si su comienzo precoz podía acarrear un mayor índice de eventos adversos las podemos resolver al analizar los resultados del estudio IMPACT-HF, basado en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca que, tras la estabilización clínica, fueron randomizados en dos ramas, la primera que inició tratamiento con carvedilol en el momento del alta y la segunda que inició dicho tratamiento en consultas externas dos semanas después del alta. En este estudio se pudo ver cómo ni la tasa de efectos secundarios, ni de descompensaciones de IC, ni los reingresos ni la mortalidad difirieron entre los dos grupos (existió el mismo comportamiento en los dos grupos respecto a la evolución de la enfermedad), pero sí existían diferencias respecto al porcentaje de pacientes tratados al año con betabloqueantes, un 91% en el primer grupo por un 73% del segundo. Podemos concluir con que no existe riesgo por iniciar el betabloqueo en el momento del alta mientras se realice un seguimiento y adecuada monitorización posterior.

## 3) ¿Empezar primero con betabloqueantes o con IECA?

Existen pocas evidencias en el momento actual para contestar a esta pregunta, si bien existen diferentes ensayos en marcha que tal vez puedan arrojar algo más de luz en este tema, si bien ya se han adelantado algunos trabajos menores, con escaso tamaño muestral, en los que parece apreciarse una leve mejoría de la clase funcional de la NYHA en el grupo de pacientes en los que se inicia el tratamiento con betabloqueantes añadiendo posteriormente los IECA, pero se precisa de trabajos más amplios para corroborar esta afirmación y con ello modificar las pautas terapéuticas actuales.

#### 4) ¿Qué hacer ante episodios de reagudización?

Ante un episodio de reagudización de IC no se debe suspender el tratamiento con betabloqueantes salvo que exista inestabilidad hemodinámica, tomando medidas de control como el aumento de la dosis de diuréticos o el uso de vasodilatadores.

En el caso de que fuera preciso el tratamiento con inotrópicos intravenosos habrá que suspender el betabloqueo (constituye una contraindicación para su uso).

En otras circunstancias en que se plantee la posible suspensión de los betabloqueantes puede probarse inicialmente con administrar la dosis anterior tolerada. En los casos en que se haya interrumpido el betabloqueo durante más de 72 horas, en el momento de la reintroducción se hará con el 50% de la última dosis recibida.

#### 5) ¿Qué hacer si el paciente se hipotensa?

En el caso de hipotensiones asintomáticas sólo sería preciso vigilancia clínica. En los casos sintomáticos se debe evitar en la medida de lo posible suspender o reducir la dosis de betabloqueantes y, antes de tomar esta actitud, se podrán desarrollar una serie de medidas:

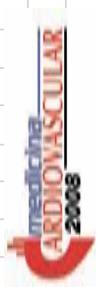
- Administrar los betabloqueantes y los IECA en diferentes momentos del día, para evitar el efecto potenciado de hipotensión.
- Disminuir la dosis de IECA y/o nitratos y/u otros vasodilatadores.
- Disminuir la dosis de diurético con un estrecho control para descartar la aparición de signos de congestión.

#### 6) ¿Qué pasa si hay bradicardia?

Se deberá realizar un electrocardiograma para descartar la presencia de un bloqueo cardiaco, considerando la colocación de marcapasos si existe bradicardia severa, bloqueo auriculoventricular o enfermedad del seno poco después del inicio del betabloqueo.

Igual que lo referido en casos de hipotensión, en los casos de bradicardia deberá intentarse no suspender el tratamiento con betabloqueantes o reducir su dosis, para ello podremos plantear la reducción de dosis o suspensión de tratamiento de otros fármacos bradicardizantes (digoxina, amiodarona o diltiazem), siendo poco frecuente la necesidad de suspender el betabloqueo con las dosis indicadas debido a la bradicardia.

Ante los demostrados beneficios del betabloqueo, éste debe instaurarse siempre que no exista contraindicación, procurando alcanzar dosis máxima pero, en



caso de no poder alcanzar por cualquier motivo esta dosis diana, procuraremos aportar la dosis máxima tolerada, ya que la mejoría en los síntomas y signos de la IC es directamente proporcional al grado de betabloqueo alcanzado, y lo mismo ocurre con las tasas de reingresos, supervivencia, etcétera (figura 7).

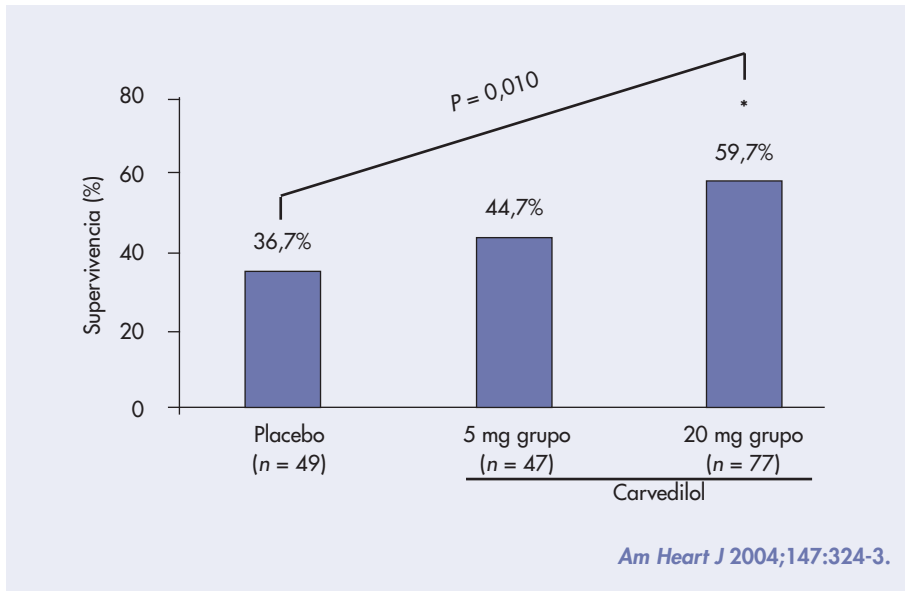


Fig. 7.