

Medicentro 2001;5(2)

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA****COMUNICACIÓN**

Efecto de los betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Por:

Dra. Arlette Linares Borges¹, Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez² y Dr. Higinio Alemán Aguilar³

1. Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. ISCM-VC.
2. Residente de Farmacología.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna.

Descriptor DeCS: insuficiencia cardiaca, congestiva/quimioterapia, bloqueadores de los receptores beta, adrenérgicos/uso diagnóstico

Subject headings: heart failure, congestive/drug, therapy, adrenergic beta receptor, blockaders/diagnostic use

Los betabloqueadores betaadrenérgicos, entre todos los agentes cardiovasculares, están muy cerca de ofrecer un tratamiento multipropósito; su utilización se ha aprobado en la angina, la hipertensión arterial, en la etapa aguda del infarto del miocardio, en la vigilancia subsecuente del infarto agudo del miocardio, arritmias y ciertas cardiomiopatías. Hoy se mencionan dos nuevos usos de estos agentes, que casi los convierten en la panacea de los fármacos para las enfermedades del aparato cardiovascular: son antiarrítmicos ventriculares eficaces y pueden utilizarse a bajas dosis en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

La ICC es un síndrome que desde el punto de vista fisiológico representa la inhabilidad del corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado. La causa más frecuente es la hipertensión arterial seguida de la cardiopatía isquémica, aunque pueden citarse otras: valvulopatías, miocardiopatías, pericarditis, fístula arteriovenosa, anemia, etc. La función del ventrículo izquierdo depende de cuatro factores: frecuencia cardíaca, precarga, poscarga y contractilidad. Una vez que se ha producido el daño miocárdico o la sobrecarga hemodinámica excesiva, se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores adaptativos, tanto hemodinámicos como neurohumorales, que tratan de mantener la función de bomba; estos mecanismos -que en un inicio tratan de contrarrestar el fallo inicial de la función ventricular con el tiempo- pueden ser la causa más importante de los síntomas de la ICC y contribuyen al deterioro progresivo de la función ventricular¹.

El advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) representó en su momento un paso de avance en la terapéutica de la ICC; sin embargo, los pacientes tratados con estos fármacos mantienen aún niveles elevados de morbilidad y mortalidad, puesto que los IECAS no son capaces de corregir la activación simpática que se produce en la ICC. Con este propósito se han sometido a estudio varios betabloqueadores (BB) de los disponibles en el mercado; como este tema resulta difícil de entender, aún más si recordamos que hasta fechas recientes los BB se han contraindicado en el tratamiento de la ICC, se decide hacer algunas reflexiones al respecto.

La eficacia del bombeo cardíaco está muy controlada por el sistema nervioso autónomo. La estimulación simpática produce un incremento de la frecuencia cardíaca (FC) y la fuerza de contracción del miocardio, lo que aumenta el volumen de sangre bombeada y la presión de expulsión. Por ello, es frecuente que la estimulación simpática aumente el gasto cardíaco hasta dos o tres veces. En general, cuantas más veces por minuto late el corazón, más sangre puede bombear; pero existen limitaciones a este efecto. Una vez que la FC se eleva por encima del nivel crítico, la propia fuerza de contracción disminuye, presumiblemente porque el miocardio consume demasiados sustratos metabólicos. Además, el período diastólico entre las contracciones se acorta tanto que la sangre no tiene tiempo para fluir adecuadamente de las aurículas a los ventrículos².

La cantidad de energía mecánica libre para pasar del estado de reposo al de contractilidad es función de la longitud de la fibra muscular o del área químicamente activa determinada por la misma. Por lo tanto, la contractilidad del corazón es máxima cuando se logra un grado de interdigitación óptimo entre los filamentos de actina y miosina. En esto se basa el mecanismo de regulación intrínseco del bombeo cardíaco explicado por Frank-Starling, el cual plantea que dentro de límites fisiológicos el corazón bombea toda la sangre que le llega, sin permitir que se remanse una cantidad excesiva en las venas.

Entre los procesos mecánicos y neurohumorales que conducen a la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema betaadrenérgico de la adenilato ciclasa desempeñan una función muy importante².

El receptor beta (RB) es parte del sistema de la adenilciclasa. Cuando la proteína G está en forma estimuladora enlaza al receptor con la adenilciclasa, la cual convierte al ATP en AMPc y ésta, a su vez, actúa a través de una cinasa de proteínas y fomenta la fosforilización del canal de calcio durante la despolarización voltaje dependiente, de manera que aumenta las concentraciones de calcio intracelular, se descarga más calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma, se incrementa más el calcio citosólico, lo que aumenta la fuerza de contracción, la FC y la velocidad de conducción^{3,4}.

El RB 1 se localiza en el miocardio y el RB 2 en el músculo liso bronquial y músculo liso vascular, y una población definida de 20-25% en el miocardio. Este receptor tiene la capacidad de regularse de manera decreciente y creciente respectivamente. De manera experimental, receptores beta (RsB) intactos sobre membranas celulares aisladas expuestas a estimulación beta prolongada, responden con incorporación en la membrana celular, de modo que disminuye la reacción betaadrenérgica. Esta regulación decreciente podría considerarse como un mecanismo de autoprotección a los efectos del aumento del AMPc y del calcio intracelular. Si la estimulación beta es sostenida, los RsB internalizados pueden ser destruidos por lisosomas, por lo que se produce pérdida de la densidad de los receptores⁵.

La regulación decreciente ocurre durante el tratamiento prolongado con beta 1 agonistas, como la dobutamina; el tiempo y la extensión de la regulación dependen de varios factores, como la dosis, la edad del paciente, el grado de regulación decreciente preexistente por ICC; después de 72 horas se puede perder hasta una tercera parte de la reacción hemodinámica a la dobutamina, y esto sucede en pacientes con ICC. En este caso se regulan negativamente, especialmente los RsB 1, pues los RsB 2 no se regulan de manera decreciente sino que se desacoplan; por lo tanto, también reaccionan en menor grado a la estimulación betaadrenérgica⁵.

La activación simpática -que aumenta la liberación y disminución de la recaptación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas del miocardio- es una respuesta aguda al estrés circulatorio; sin embargo, la actividad simpática mantenida -como ocurre en la disfunción del ventrículo izquierdo- es un proceso altamente deletéreo para el miocardio. La norepinefrina excesiva es muy tóxica para éste y produce una regulación negativa de los receptores

adrenérgicos y desacoplamiento de los mismos de la vía posreceptor, por lo que se produce un deterioro progresivo de la contractilidad. Por otro lado, esta activación simpática crónica produce una contractilidad mantenida, con incremento del tono de la fibra cardíaca, la que mantiene un estado de contractura parcial que disminuye la superficie químicamente activa, por lo que el grado de interdigitación entre los filamentos de actina y miosina es subóptimo y, por tanto, disminuye la cantidad de energía mecánica libre para pasar del estado de reposo al de contracción.

Por ello, con la administración de bajas dosis de BB de forma crónica se puede lograr una regulación creciente de los RsB que pueden restablecer la sensibilidad de éstos y, por otra parte, mejoran el acoplamiento del receptor a la vía posreceptor. A pesar de esto, siempre existirá una reacción global disminuida a la estimulación betaadrenérgica, porque los RB están ocupados por el betabloqueante; de manera que si se suprime de forma brusca el bloqueo beta, el número de receptores desbloqueados podría precipitar una hiperreacción a la estimulación adrenérgica fisiológica, con peligro de que se produzcan sucesos isquémicos⁵.

Los BB antagonizan los efectos de las catecolaminas sobre el miocardio, por lo que disminuyen la fuerza de contracción, la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción. La disminución de la FC permite que se mejore el llenado ventricular durante la diástole y aumente la nutrición de las arterias coronarias; asimismo, la contractilidad -a pesar de estar disminuida- se hace más efectiva con la utilización de estos fármacos porque se aumenta la fracción de eyección final, si tenemos en cuenta que al eliminar la estimulación simpática que mantiene la interdigitación subóptima de las fibras de actina y miosina, se aumenta la energía mecánica libre para la contracción sistólica⁶.

Los BB que se han estudiado para el tratamiento de la ICC son el succinato de metoprolol retard y el tartrato de metoprolol de acción corta, el bisoprolol, el bucindolol y el carvedilol; este último es el único aprobado hasta este momento por la US Food and Drug Administration (FDA)⁵.

Se han realizado múltiples ensayos clínicos con estos agentes, y en estos momentos existe una base de datos de más de 6 000 pacientes. El estudio CIBIS I utilizó bisoprolol y placebo y agrupó a 641 pacientes con ICC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 40%; demostró que no hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a mortalidad, muerte súbita y muerte por arritmias, pero sí disminuyó la hospitalización y el aumento de la FEVI. El estudio CIBIS II completó el anterior con 2 647 pacientes que poseían características clínicas similares, demostró el aumento de la supervivencia y disminuyó la mortalidad por todas las causas⁷. El ensayo MERIT-HF, estudio de intervención randomizado, utilizó metoprolol a una dosis de 12,5 mg/día en pacientes clases III y IV y 25 mg para los clase II, duplicando las dosis cada dos semanas hasta un máximo de 200 mg/día. El 64 % de los pacientes recibió esta dosis y el 87% recibió más de 100 mg. El empeoramiento de los síntomas fue un 25% menor en el grupo con metoprolol, mejoró la supervivencia y disminuyó la necesidad de hospitalización^{8,9}. En las investigaciones realizadas con carvedilol, se ha demostrado que éste mejora la supervivencia, FEVI, la clasificación de la NYHA y la necesidad de hospitalización en pacientes con ICC clases II y III. Existen otros estudios como el COMET (comparación entre el tartrato de metoprolol y el carvedilol) y el BEST (estudio de supervivencia con bucindolol) cuyos resultados aún no se han publicado⁵.

Para iniciar el tratamiento con BB los pacientes deben estar razonablemente compensados; el momento ideal es cuando tienen disnea de esfuerzo sin edemas. El BB se considera beneficioso en pacientes con fracción de eyección por debajo del 40%. Según la New York Heart Association (NYHA) se puede administrar BB a pacientes sin síntomas, clase II y clase III, ya sea de causa isquémica o idiopática, y en los pacientes clase IV sólo en casos seleccionados (ortopnea sin descomposición aguda), pero se requiere de estudios para definir su efectividad en estos pacientes. Se necesita lograr un estado de compensación total antes de iniciar el tratamiento, por lo que se deben optimizar las dosis de los IECAS, de los antagonistas de los receptores de la angiotensina, nitratos e hidralacina, diuréticos, utilizar la digoxina como soporte inotrópico -si se considera necesario-, considerar las posibles contraindicaciones, involucrar a los pacientes en su tratamiento y explicarles que la presencia de fatiga y mareos es normal, los que se reducirán progresivamente; además, al inicio existirá una tendencia a la retención de líquidos por los efectos inotrópicos negativos. Si el paciente tiene fatiga, hipotensión sintomática, FC menor de 60 latidos por minuto y signos y síntomas de ICC, es necesario reducir las dosis; si el paciente lo tolera, es mejor reducir las dosis al mínimo sin suspender completamente el tratamiento, teniendo en cuenta los efectos beneficiosos sobre la fracción de eyección, aunque los mejores resultados se obtienen

en aquellos que toleran las dosis óptimas de BB. Se debe tener en cuenta que en diferentes situaciones y enfermedades asociadas a la ICC, los pacientes no deben usar BB, como los que pertenecen a la clase IV de la NYHA y que tienen sobrecarga de volumen, o cuando la FC es menor de 60 latidos por minuto y existe bloqueo auriculoventricular, cuando la tensión arterial sistólica es menor de

100 mmHg, y en los que padecen asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica severa, amiloidosis cardíaca, hipotensión ortostática, depresión severa y diabetes mellitus^{4,10}.

Cuando los BB se adicionan a un régimen de IECAS, diuréticos y digoxina si fuese necesario, mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, reducen el riesgo de muerte -tanto muerte súbita como la causada por la ICC progresiva- reducen el riesgo de hospitalización por esta enfermedad y, a largo plazo, mejoran los síntomas en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y clasificación II ó III de ICC de la NYHA, porque los BB restablecen la vía receptor-posreceptor y aumentan el número de RsB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín García L, Linares Borges A, Alemán Aguilar H, Martín Fernández L, Bequer García E. Consideraciones farmacoclinicas en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica [artículo en línea]. *Medicentro Electrónica* 1999;3(2):URL disponible en: <http://capiro.vcl.sld.cu/medicentro>
2. Guyton AC, Hall JE. Músculo cardíaco; el corazón como bomba. En: *Tratado de fisiología médica*. 9ª ed. España: Interamericana McGraw Hill; 1998. p. 115-119.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter HM. *Drugs receptors*. En: *Pharmacology*. 4ª ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 213-217.
4. Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. En: Goodman Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 676.
5. Frantz RP. Beta blockade in patients with congestive heart failure. *Postgrad Med* 2000;108(3):103-118.
6. Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(2A):1-38A.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (Merit-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-2007.
9. Hijalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000;283(10):1295-1302.
10. Rosenfeld GC, Loose-Mitchell Davis S, Jones JB. Drug acting on the cardiovascular system. En: *Pharmacology. Board review series*. 3ª ed. United States of America: Williams & Wilkins; 1998. p. 81-87.