

CARDIOCENTRO
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

CARVEDILOL: ¿ LEYENDA VIVIENTE O REALIDAD CRECIENTE ?

Por:

Dr. Francisco Luis Moreno Martínez¹, Dra. Omaidá Julia López Bernal² y Dr. Silvio Cepero Franco³

1. Especialista de I Grado en Cardiología. Intensivista. Cardiocentro de Santa Clara.
2. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Roberto Rodríguez" de Morón. Instructora.
3. Especialista de I Grado en Farmacología. Master en Toxicología Clínica. Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Unidad Docente de Morón. Asistente.

Descriptores DeCS:

BETAANTAGONISTAS ADRENERGICOS
CARBAZOLES

Subject headings:

ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS
CARBAZOLES

Recientemente fue publicado un artículo sobre el efecto del carvedilol en la supervivencia de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica severa¹ y, por su importancia, nos ha motivado a discutir más a fondo, aunque de forma breve, este medicamento, que ha llegado para quedarse junto a nosotros en el quehacer diario de la cardiología clínica.

La liberación adrenérgica a nivel cardíaco y sistémico es activada proporcionalmente a la severidad de los síntomas, y tiene un fuerte valor pronóstico². A partir de esa aseveración, se pensó que los fármacos bloqueadores β -adrenérgicos pudieran ser útiles en el tratamiento de la IC crónica; sin embargo, la liberación de estas sustancias adrenérgicas constituye un mecanismo adaptativo del organismo ante la incapacidad de mantener un adecuado gasto cardíaco; entonces, ¿sería útil el uso de este tipo de drogas que inicialmente deprimen la función miocárdica, y muchos empeoran los síntomas con las primeras dosis?. Era difícil imaginar que los β -bloqueadores fueran tolerados en este tipo de pacientes y, más aún, que realmente mejoraran los síntomas y la supervivencia³. No obstante, el carvedilol fue aprobado en los Estados Unidos en septiembre de 1995 para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial, y ya en 1997 se convirtió en el primer β -bloqueador aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la IC sintomática^{1,4,5}.

Se sucedieron muchos estudios, y hasta el momento estaba demostrado que los agentes β -bloqueadores lograban reducir el riesgo de hospitalización y de muerte en pacientes con IC ligera y moderada, pero nunca habían sido utilizados en la IC severa. El estudio de Packer et al¹, que incluyó a pacientes en estadios III y IV según la NYHA (New York Heart Association) fue todo un éxito y demostró, además, la eficacia del carvedilol en pacientes con IC severa.

Este medicamento es un antagonista no selectivo de los receptores β -adrenérgicos, y posee, además, actividad antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 ^{1,6-8}. Desde el punto de vista bioquímico, el carvedilol es un ariloxipropanolamino lipofílico que produce vasodilatación por su efecto bloqueador α_1 ; además, carece de actividad simpático-mimética intrínseca⁶. Es de dos a cuatro veces más potente que el propranolol y causa menos efectos adversos. Cuando se usa a

altas dosis, provoca bloqueo de los canales de calcio, y se ha demostrado que tiene actividad antioxidante "in vitro"¹.

En sujetos normales e hipertensos, el carvedilol es absorbido de forma rápida y total después de su administración oral; su volumen de distribución es aproximadamente de 1,5 a 2 litros por kilogramo de peso⁶, la concentración pico en plasma se alcanza entre una y dos horas, y su absorción se demora de 60 a 135 minutos cuando se administra con alimentos. Sufre un importante efecto del primer paso en el hígado, se une en un 98 % a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina, y su vida media de eliminación es de 7 a 10 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis y las heces fecales; sólo el 16 % es eliminado por el riñón⁷.

La aclaración del carvedilol es más lenta en pacientes mayores de 65 años. Como promedio, sus concentraciones plasmáticas son un 50 % mayores que en pacientes más jóvenes. A pesar del aumento de las concentraciones en plasma su vida media no varía, su farmacocinética no se altera en los pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis.

Los fármacos que inhiben la actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450, como la quinidina y la propafenona, aumentan las concentraciones plasmáticas de carvedilol, y las que estimulan su actividad –como la rifampicina– pueden acelerar la eliminación del medicamento. La hidroclorotiazida no influye en la farmacocinética del carvedilol, y éste, a su vez, no afecta la farmacocinética de la warfarina, pero aumenta ligeramente las concentraciones plasmáticas de digoxina⁶.

Sobre la base de importantes estudios^{6,8}, el carvedilol fue aprobado para usarlo en pacientes con HTA ligera y moderada, en quienes podía usarse como monoterapia en dosis de 6,25-25 miligramos (mg) dos veces al día o en combinación con otro medicamento antihipertensivo. Los estudios comparativos demostraron que la acción del carvedilol era similar a la del labetalol y otros β -bloqueadores, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y anticálcicos. Sin embargo, debido a su elevado costo, no debía ser considerado como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con HTA no complicada.

En la cardiopatía isquémica, el carvedilol disminuye la frecuencia de dolor precordial y la isquemia inducida por ejercicio en pacientes con angina estable crónica⁹. Tiene efecto similar a otros β -bloqueadores y a los anticálcicos, y en una población de pacientes con infarto de miocardio redujo la frecuencia de muertes⁵, reinfartos, así como la necesidad de revascularización urgente. Sin embargo, su uso en la isquemia miocárdica aguda no está muy difundido⁶.

En la IC, el carvedilol se indica para disminuir la progresión clínica de la enfermedad, y esto se evidencia en la reducción de los índices de hospitalización y mortalidad, y la disminución de la necesidad de ajuste del tratamiento en cualquier estadio de la IC; además, mejora la clase funcional de acuerdo con la NYHA. Los mecanismos por los cuales este medicamento disminuye la progresión de la IC pudieran incluir: a) la regulación de los receptores β -adrenérgicos cardíacos¹, b) la modulación posreceptor de las proteínas G inhibitoras⁶, c) el efecto sobre el remodelado ventricular izquierdo¹⁰, d) el mejoramiento de la función de los barorreceptores^{6,10} y e) la atenuación de la apoptosis⁶.

Para el tratamiento de la IC, la dosis debe ser individualizada de manera precisa, y antes de iniciar el uso del carvedilol se deben ajustar las dosis de IECA, diuréticos y digoxina. Se recomienda iniciar con 3,125 mg dos veces al día, al menos, durante dos semanas. Si esta cantidad es tolerada, entonces se debe ir duplicando la dosis cada dos semanas hasta el máximo recomendado (para la IC), que es 25 mg dos veces al día para pacientes que pesen menos de 85 kilogramos, y 50 mg para los que pesen más. El medicamento debe ingerirse al principio con alimentos, para disminuir el índice de absorción y reducir la incidencia de efectos adversos. Antes de aumentar la dosis de carvedilol debe evaluarse minuciosamente al paciente. La retención de líquidos o el empeoramiento de los síntomas de IC, como la disnea, deben ser tratados con dosis mayores de diuréticos; la hipotensión y el mareo responden habitualmente a reducciones de la dosis de diuréticos o IECA. No obstante, en ocasiones es necesario disminuir el carvedilol; raras veces hay que suspenderlo⁶.

La dosis de carvedilol no debe aumentarse mientras no se estabilicen la IC, la hipotensión y la bradicardia. El mejoramiento de los síntomas se hace evidente sólo después que el tratamiento se ha mantenido por algunas semanas o meses. En los pacientes donde los síntomas no mejoran, pero tampoco empeoran, el carvedilol debe mantenerse debido al beneficio mostrado en relación con la supervivencia^{1,2,6}.

En los pacientes que están recibiendo dosis relativamente altas de β -bloqueadores, particularmente los isquémicos o aquellos más propensos a sufrir mareos, se debe ajustar la dosis de comienzo a 3,125 mg con una disminución simultánea de la dosis del otro β -bloqueador por una o dos semanas, y de esta manera logramos que el carvedilol sea mejor tolerado. De ser así, la dosis se debe ir incrementando en la forma antes recomendada^{1,9}.

El carvedilol está contraindicado en pacientes con IC severa descompensada, incluyendo aquellos que tengan gran retención de líquidos o necesidad de terapia inotrópica intravenosa; no obstante, puede administrarse en aquellos que no toleran los IECA. No debe administrarse en pacientes con bradicardia importante, enfermedad del nodo sinusal o bloqueos aurículo-ventriculares, excepto a los que se les haya implantado previamente un marcapasos permanente. Aunque no tiene efectos adversos pulmonares en individuos normales, está contraindicado en el asma, porque su antagonismo no es selectivo. En los diabéticos debe ser utilizado con precaución debido a que, al igual que los demás β -bloqueadores, enmascaran la respuesta a la hipoglicemia^{4,7,9}.

Es igualmente efectivo en blancos, negros, viejos y jóvenes. Su inocuidad para embarazadas o durante la lactancia no está aún bien establecida⁶.

Los efectos colaterales más comunes que puede producir este medicamento son: mareos, bradicardia, edema, hipotensión arterial, náuseas, diarrea y visión borrosa. También puede producir empeoramiento de la IC. Rara vez ha causado broncospasmo o deterioro reversible de la función renal. Tienen más posibilidades de sufrir esta última los pacientes con tensión arterial baja, insuficiencia renal de base o enfermedad vascular difusa. La sobredosis produce hipotensión y bradicardia, habitualmente^{7,8}.

Se ha confirmado daño hepatocelular ligero en algunos pacientes, pero no se ha informado ninguna muerte por insuficiencia hepática; sin embargo, en los pacientes que ingieren este medicamento y se detectan pruebas de función hepática anormales, se debe discontinuar el tratamiento. Además, no debe administrarse a pacientes con antecedentes de haber padecido enfermedad hepática previa^{6,7}.

Es importante señalar que los beneficios previamente señalados con el uso del carvedilol en pacientes con IC ligera y moderada, han sido también encontrados en pacientes con IC severa¹. El carvedilol ha probado su valor terapéutico cuando se administra conjuntamente con diuréticos e IECA en pacientes con IC. En este tipo de pacientes, el carvedilol disminuye la progresión de la enfermedad y su efecto se evidencia en la disminución de: a) la necesidad de hospitalización, b) ajuste de los demás medicamentos y c) la muerte por causas cardiovasculares¹⁻⁵.

Se presenta en tabletas de 3.125, 6.25, 12.5 y 25 mg, y el costo por un mes de tratamiento es aproximadamente de 100,00 USD.

Referencias bibliográficas

1. Packer M, Cotas AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
2. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators (BEST). A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001;344(22):1659-67.
3. 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.
4. Australia/New Zealand. Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
5. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Fail* 1997;3:173-9.
6. Frishman WH. Carvedilol. *New Engl J Med* 1998;339(24):1759-65.
7. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:335-46.
8. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorder. *Drugs* 1997;54:161-85.

9. Weiss R, Ferry D, Pickering J. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. *Am J Cardiol* 1998;82:927-31.
10. Hjalmarson A, Kneider M, Waagstein F. The role of β -blockers in left ventricular dysfunction and heart failure. *Drugs* 1997;54:501-10.