

Efecto del carvedilol sobre la fracción de eyección y capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca

EDUARDO F. FARIAS, GLADYS KREISCHER, GABRIELA ALTAMIRANO, JULIO VALLEJOS, JOAQUIN GARCIA, JORGE BADARACCO

Instituto de Cardiología Juana F. Cabral, Corrientes, Provincia de Corrientes

Trabajo recibido para su publicación: 10/96 Aceptado: 6/97

Dirección para separatas: Instituto de Cardiología Juana F. Cabral, Bolívar 1334, (3400) Corrientes, Provincia de Corrientes, Argentina

Objetivo

Para evaluar el efecto del carvedilol, bloqueante β_1 y α_1 , en pacientes con insuficiencia cardíaca se llevó a cabo un ensayo clínico a doble ciego con asignación al azar, valorándose la fracción de eyección ventricular izquierda y la capacidad de ejercicio medida por ergometría.

Material y método

Se incluyeron 33 pacientes, 14 recibieron placebo y 19 carvedilol en dosis creciente, hasta 25 mg/día, agregado a la terapia convencional. No hubo diferencias en las características basales de ambos grupos; la fracción de eyección fue 26,2% (± 8) y 22% ($\pm 5,7$) ($p < 0,11$) y el tiempo de ejercicio 9,5 minutos ($\pm 3,6$) y 9 minutos (± 4) ($p = 0,73$), para los grupos carvedilol y placebo respectivamente.

Resultados

Durante el seguimiento se registraron tres abandonos, dos en el grupo carvedilol (hipotensión sintomática y empeoramiento de fallo de bomba) y uno en el grupo placebo, por claudicación intermitente (9%). La fracción de eyección al final del estudio fue 34,5% (± 12) y 24,5% ($\pm 7,8$) ($p < 0,03$) y el tiempo de ejercicio (en minutos) 13,8 ($\pm 2,3$) y 10,6 ($\pm 3,4$) ($p < 0,02$) para los grupos en tratamiento y de control, respectivamente.

Conclusiones

El carvedilol, administrado crónicamente a pacientes con insuficiencia cardíaca, aumenta significativamente la fracción de eyección ventricular izquierda y la capacidad de ejercicio. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (6): 683-687.

Palabras clave Carvedilol - Insuficiencia cardíaca

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica se basa, en la actualidad, en los siguientes pilares: aumento del inotropismo (con digitálicos), eliminación de la retención hidrosalina (mediante drogas de acción diurética) y reducción de la postcarga ventricular mediante drogas vasodilatadoras (nitratos hidralazina e inhibidores de la enzima de conversión). A pesar de estas alternativas la mortalidad continúa siendo elevada y es tanto más alta cuanto mayor sea la clase funcional, empeorando aún más si el enfermo permanece inestable clínicamente, recibiendo tratamiento farmacológico máximo. (1-3)

Las alternativas terapéuticas son pocas e incluyen trasplante cardíaco, corazón artificial y cardiomioplastia; de las cuales la primera es, sin duda, la mejor y más probada opción, a pesar de lo cual razones operativas (alto costo, disponibilidad de donantes, etc.) restringen su uso.

En los últimos años se ha buscado una terapéutica que no sólo mejore la calidad de vida sino que la prolongue; así, las drogas vasodilatadoras han demostrado reducir la mortalidad, (3-6) por lo que el enfoque actual está dirigido a desarrollar nuevos agentes de mayor eficacia, que detengan la progre-

sión de la enfermedad y, por lo tanto, reviertan la historia natural. Las drogas betabloqueantes podrían representar una propuesta alentadora en este terreno, (7) aún más si aceptamos el modelo conceptual de insuficiencia cardíaca crónica como trastorno neurohumoral. (8) Esta concepción avalaría el uso combinado de digitálicos, inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes. Existen comunicaciones de tratamientos con fármacos tales como metoprolol (9) y bucindolol, (10) entre otras drogas; en ellas se comunica mejoría en la función ventricular izquierda cuando son administradas a mediano y largo plazo.

El presente trabajo tiene por objeto valorar el efecto del carvedilol, administrado a largo plazo, sobre la fracción de eyección ventricular izquierda y capacidad de ejercicio medida por ergometría, mediante un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo.

MATERIAL Y METODO

Desde enero de 1995 hasta marzo de 1996 fueron incluidos pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, de acuerdo con los siguientes criterios: 1. Edad menor de 75 años. 2. Historia de insuficiencia cardíaca de más de tres meses de evolución. 3. Relación cardiorrespiratoria en una radiografía de tórax mayor de 0,55. 4. Clase funcional según la New York Heart Association menor de IV. 5. Fracción de eyección (por radiocardiograma con tecnecio 99 o ecocardiograma) menor de 35 %. Se establecieron como criterios de exclusión el rechazo, por parte del paciente o del médico de cabecera, de participar, diabetes mellitus insulino dependiente, EPOC o asma bronquial sintomáticos bajo tratamiento, claudicación intermitente, alergia a la droga, bloqueo auriculoventricular de cualquier grado, marcapasos definitivo, cardiopatía pasible de tratamiento quirúrgico y enfermedad del nódulo sinusal. Los enfermos fueron asignados al azar para recibir alguno de los dos esquemas terapéuticos en estudio, placebo o carvedilol en dosis crecientes desde 6,25 mg en una sola toma, con incrementos semanales de 6,25 mg hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg; si el paciente no toleraba el incremento de la dosis se volvía a la pauta anterior, permaneciendo en ésta hasta el final del estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento firmado. Se definieron *a priori* como causales de salida del protocolo el abandono del tratamiento o pérdida durante el seguimiento, descompensación hemodinámica sintomática relacionada con la droga, desarrollo de claudicación intermitente, descontrol de diabetes previamente estable, desarrollo de bloqueo auriculoventricular de cualquier grado o de primer grado con PR mayor de 240 mseg, bradicardia menor de 50 latidos por minutos o de 60 sintomática.

Los pacientes incluidos fueron sometidos a una

evaluación inicial que incluyó examen clínico, electrocardiograma de 12 derivaciones, rutina de laboratorio, radiografía de tórax, ergometría con protocolo de Naughton, monitoreo Holter, ventriculograma con tecnecio 99 y cinecoronariografía; con posterioridad a la fase de titulación, y una vez alcanzada la dosis máxima tolerada, se los entrevistó mensualmente con el fin de valorar su estado clínico, de acuerdo con el plan preestablecido. Trimestralmente se realizó un examen ecocardiográfico que consistió en la medición de los diámetros y volúmenes ventriculares y en el cálculo de la fracción de eyección ventricular izquierda, además de una nueva evaluación ergométrica. Al completar el año de seguimiento se realizó un nuevo radiocardiograma con tecnecio 99 en reposo y esfuerzo.

Análisis estadístico

El tamaño muestral se estimó *a priori* como de 65 pacientes por grupo con el fin de detectar una diferencia en la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo de 10 puntos ($\alpha = 0,05$, potencia de 80%, prueba unilateral), sin pérdidas durante el seguimiento. El lapso de duración de la etapa de inclusión se estimó en 24 meses.

Los pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos de tratamiento mediante tabla de números aleatorios.

Las pruebas estadísticas usadas fueron: análisis de varianza (cuando la muestra no tuviera una distribución normal se usó la prueba de Kruskal Wallis) y prueba de chi cuadrado para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se asumió como significativa una probabilidad de error menor al 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

El estudio planeaba reclutar pacientes por un lapso de 24 meses, pero debió ser suspendido prematuramente (a los trece meses de iniciado) debido a los resultados del ensayo clínico presentado por Packer y colaboradores, (11) quienes demostraron una reducción importante de la mortalidad en pacientes que recibieron la droga respecto al placebo, por lo que se consideró no ético continuar incluyendo pacientes.

Durante el tiempo que duró el estudio se incluyeron 33 pacientes, 19 en el grupo carvedilol y 14 en el grupo placebo, el tiempo promedio de seguimiento de estos enfermos fue de 8 meses (± 5)

Las características basales de la población se enumeran en la Tabla 1, tanto la edad media como la distribución por sexo y otras variables no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, mostrando una asignación al azar equilibrada. La patología de base más frecuente fue la hipertensión

Tabla 1
Características basales de la población en estudio

Variables	Grupo carvedilol (n = 19)	Grupo placebo (n = 14)	p
Edad (± DS)	54,36 años (± 9,8)	59,42 años (± 14,4)	0,2
Sexo masculino	14 (74%)	10 (71%)	0,8
Diabetes	4 (21%)	2 (14%)	0,61
Tabaquismo	9 (47%)	7 (50%)	0,88
Accidente cerebrovascular previo	2 (11%)	0	0,21
Insuficiencia renal crónica	2 (11%)	2 (14%)	0,74
Fracción de eyección en reposo	26,22 (± 8)	22 (± 5,7)	0,11
Hipertensión arterial	14 (74%)	6 (43%)	0,07
Alcoholismo	2 (11%)	1 (7%)	0,73
Infarto de miocardio previo	6 (32%)	4 (29%)	0,96
Miocardiopatía periparto	2 (11%)	0	0,2
Enfermedad de Chagas	1 (5%)	0	0,38
Clase funcional I	4 (21%)*	4 (29%)*	
Clase funcional II	13 (68%)*	9 (64%)*	
Clase funcional III	2 (11%)*	1 (7%)*	
Frecuencia cardíaca basal	82,2 (± 16)	82,54 (± 15,5)	0,65
Presión arterial sistólica	123,6 mmHg (± 16,4)	118,1 mmHg (± 15,3)	0,61
Peso (kg)	80 (± 16)	72 (± 16)	0,27
Hematocrito	43,15 (± 5,6)	41,92 (± 4)	0,5
Natremia	137,6 (± 4,5)	135,9 (± 5)	0,29
Potasemia	4 (± 0,3)	4,1 (± 0,4)	0,54
Uremia	0,36 (± 0,6)	0,28 (± 0,46)	0,67
Creatininemia	1,33 (± 0,7)	1,39 (± 0,5)	0,8
Clearance de creatinina	70,4 (± 28,9)	62,6 (± 38)	0,56

* p < 0,85.

arterial, registrada en más de la mitad de los enfermos, un tercio de los pacientes referían haber padecido un infarto de miocardio, solamente dos pacientes tenían serología para Chagas positiva, aunque la presencia de miocardiopatía chagásica no fue confirmada por biopsia endomiocárdica.

La clase funcional predominante fue la II [media 1,88 (± 0,4) para el grupo carvedilol y 1,81 (± 0,6) para el grupo que utilizaba placebo (p < 0,7)]. En otros parámetros hemodinámicos, tal como frecuencia cardíaca inicial en reposo y tensión arterial, no se detectaron diferencias que alcanzaran significación estadística.

El tratamiento farmacológico adicional al de estudio quedó a criterio del médico de cabecera, por lo que se compararon los perfiles de utilización de drogas entre ambos grupos. La frecuencia de uso de digital, diuréticos y enalapril fue semejante; se analizó, además, el número de pacientes que recibieron estas tres drogas de manera conjunta y ésta no fue estadísticamente significativa (Tabla 2). Más de la mitad de los pacientes recibieron amiodarona además del tratamiento en estudio; a pesar de ello no se registraron episodios de bradicardia que requirieran la suspensión prematura del protocolo, tal como se estipulara previamente en los criterios de salida.

Durante el período de seguimiento se registraron tres abandonos, dos en el grupo medicado con

carvedilol y uno en el grupo al que se le proporcionó placebo, los tres por motivos diferentes: hipotensión sintomática y progresión de insuficiencia cardíaca en los dos del grupo activo y un enfermo del grupo al que se le dio placebo debió discontinuar la medicación por claudicación intermitente sintomática progresiva. Un 9% (IC 95%: 1,3% a 33%) de los pacientes debieron abandonar prematuramente el ensayo por intolerancia.

Durante el tiempo que duró el estudio se regis-

Tabla 2
Distribución del tratamiento farmacológico concomitante en la población en estudio

Tratamiento concomitante	Grupo carvedilol (n = 19)	Grupo placebo (n = 14)	p
Digital	12 (63%)	5 (36%)	0,11
Nitratos	6 (32%)	1 (7%)	0,08
Diuréticos	17 (89%)	9 (64%)	0,08
Anticoagulantes	10 (53%)	5 (36%)	0,33
Nifedipina	1 (5%)	0	0,38
Amiodarona	6 (32%)	6 (43%)	0,45
Enalapril	17 (89%)	12 (86%)	0,7
Tratamiento combinado*	19 (100%)	13 (93%)	0,2

* Se refiere a la utilización de digital, diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión.

Tabla 3
Puntos finales principales del estudio

Variable	Inicial			Final		
	Carvedilol	Placebo	p	Carvedilol	Placebo	p
Fracción de eyección	26,22% (± 8)	22% ($\pm 5,7$)	0,11	34,5% (± 12)	24,54 ($\pm 7,8$)	0,03
Tiempo de ejercicio (minutos)	9,52 ($\pm 3,6$)	9 ($\pm 4,3$)	0,73	13,83 ($\pm 2,29$)	10,62 ($\pm 3,4$)	0,02
Fase de ejercicio	4,58 ($\pm 1,54$)	4,5 ($\pm 2,2$)	0,89	6,58 ($\pm 0,9$)	5,12 ($\pm 1,6$)	0,01

traron cuatro muertes, tres en el grupo que utilizaba placebo y uno en el grupo al que se le suministró carvedilol; esto sucedió antes de los tres meses, posteriormente no se registraron óbitos en este grupo, mientras que dos de tres pacientes fallecidos en el grupo placebo lo hicieron luego de diez meses de entrados al ensayo.

La fracción de eyección ventricular izquierda en reposo se incrementó 8,3 puntos en el grupo tratado con carvedilol, mientras que los pacientes del grupo que utilizó placebo lo hicieron en promedio sólo 2,5 puntos; esta diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla 3). Los parámetros de ejercicio mejoraron más en el grupo que fue medicado con carvedilol que al que se le dio placebo; así, los primeros incrementaron su tiempo de ejercicio en 4,3 minutos, en tanto que los enfermos del segundo grupo lo hicieron en 1,3 minutos. Algo semejante ocurrió con la fase alcanzada del protocolo de Naughton, tal como se muestra en la misma tabla. Como dato colateral la frecuencia cardíaca basal al final del estudio en el grupo de droga activa fue menor ($70,8 \pm 10,9$ para el grupo del carvedilol comparado con $90,9 \pm 21$ para el que se trató con placebo; $p < 0,0044$) a pesar de haberlo iniciado con valores semejantes.

DISCUSION

La evolución conceptual de la insuficiencia cardíaca como entidad mórbida ha cambiado mucho en los últimos años; así, hemos pasado de buscar drogas que aumentaran el inotropismo a otras que disminuyeran el trabajo cardíaco; en este último sentido se ha actuado de dos maneras: la primera de ellas es interrumpiendo el sistema renina angiotensina aldosterona y, por lo tanto, disminuyendo la producción de angiotensina II; la segunda es bloqueando el sistema adrenérgico crónicamente estimulado en la insuficiencia cardíaca, que, como se sabe, es un mecanismo compensador a corto plazo, pero su permanencia a mediano y largo plazo lo transforma en un agente de daño del miocito.

El carvedilol, una droga que bloquea los receptores beta cardíacos y α uno periféricos, podría ejercer un efecto "cardioprotector" cortando la estimulación adrenérgica sobre el corazón y disminuyendo la poscarga por vasodilatación periférica. (13)

El presente ensayo clínico fue suspendido prematuramente por las razones comentadas anteriormente, a pesar de lo cual se notó un efecto positivo de la droga sobre los dos objetivos del estudio.

Se registró un franco incremento de la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo en los pacientes tratados respecto del placebo; estos hallazgos fueron afines con informes no controlados anteriores con carvedilol (13-16) y ensayos clínicos o series de casos con otras drogas betabloqueantes tales como metoprolol, (9) bucindolol. (10)

Con relación al efecto del carvedilol sobre la capacidad de ejercicio no hay resultados definitivos comunicados. Así, el grupo colaborativo australiano-neocelandés (13) no encuentra diferencias en el tiempo de ejercicio en los pacientes tratados con carvedilol o placebo luego de seis meses de recibir la droga; sin embargo Olsen y colaboradores (14) notan un incremento en el tiempo de ejercicio, aunque no significativo por falta de potencia estadística.

Opuesto a los resultados anteriores, Metra y colaboradores (15) y Das Grupta y colaboradores (16) comunicaron un aumento en el tiempo de ejercicio en el grupo tratado con carvedilol. Es de notar que todos los investigadores anteriores comunican un descenso de la frecuencia cardíaca basal y del doble producto (frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica máxima) en los enfermos que recibieron betabloqueantes. En nuestra serie los pacientes tratados incrementaron significativamente el tiempo de ejercicio, con menor doble producto y menor frecuencia cardíaca basal, lo cual resulta coherente con el aumento registrado en la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo. Esto podría estar ocasionado por un efecto antioxidante del carvedilol que detendría así el proceso mórbido que lleva a la pérdida progresiva de células miocárdicas y al deterioro de la función ventricular; (17) a pesar de tener la droga un efecto vasodilatador periférico no se notó diferencia en la presión arterial al final del estudio entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

El carvedilol administrado por un prolongado período, junto con la terapia convencional, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica aumenta

la fracción de eyección ventricular izquierda y la capacidad de ejercicio.

SUMMARY

EFFECT OF CARVEDILOL ON LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND EXERCISE PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Background

We evaluated the effect of carvedilol, a β_1 blocker with α_1 blocking properties, on the left ventricular ejection fraction and exercise performance.

Material and method

In 33 patients with chronic heart failure, who were randomly assigned to received carvedilol, up to 25 mg/day (n = 19) or placebo (n = 14). There were no differences between the groups in baseline characteristics. The ejection fraction was 26.2% (± 8) and 22% (± 5.7) (p = 0.11) and the exercise performance, evaluated by treadmill test, 9.5 minutes (± 3.6) and 9 minutes (± 4) (p = 0.73) in the carvedilol and placebo groups respectively at the beginning of the study.

Results

During follow up period 3 patients dropped out of the trial, two in the carvedilol group (symptomatic hypotension and worsening of heart failure) and one in the control group (intermittent claudication); 9% of withdrew. At the end of the study the ejection fraction increased significantly in the patients treated with carvedilol [34.5% (± 12) versus 24.5 (± 7.8) (p < 0.03)] and the same group were able to increased their exercise performance, compared to the control group, 13.8 minutes (± 2.3) versus 10.6 minutes (± 3.4) in the last one (p < 0.02).

Conclusions

The addition of carvedilol, administered as a long term fashion, to the conventional therapy in patients with heart failure was associated with an improved in left ventricular ejection fraction and exercise performance.

Key words Carvedilol - Heart failure

BIBLIOGRAFIA

1. Packer M, Carver JR, Chesebro JH y col. Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure: Prospective randomized milrinone survival evaluation (PROMISE). *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
2. Thierer J, Curiel R, Doval H, Cagide A, Vulcano N, Oliveri R. Registro prospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Variables pronósticas. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 560-569.
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S y col. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S y col. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
5. Packer M, Lee WH, Yushak M y col. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 847-853.
6. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
7. Packer MD. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3C-11C.
8. Bristow MR, Port JD, Sandoval AB, Rasmussen R, Ginsburg R, Feldman AM. β adrenergic receptor pathways in the failing human heart. *Heart Failure* 1989; 5: 77-90.
9. Fisher M, Gottlieb S, Plotnick G, Greenberg BS, Patten R, Bennett S y col. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-945.
10. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M y col. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvement in hemodynamic, contractile and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; 82: 473-483.
11. Packer M, Bristow MR, Cohn JN y col. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
12. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 232-258.
13. Australia - New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-218.
14. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
15. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
16. Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery E, Lahiri A. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1118-1123.
17. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG y col. Carvedilol: A new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 92-98.