

Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure. A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol

(Circulation 2000; 102: 546-551. Metra M, Giubbini R, Nodari S y col)

Tanto el metoprolol como el carvedilol producen beneficios hemodinámicos y clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica; el carvedilol ejerce mayor efecto antiadrenérgico que el metoprolol pero no se conoce si esta diferencia origina diferencias hemodinámicas y clínicas entre ambas drogas.

Ciento cincuenta pacientes con insuficiencia cardíaca crónica ($Fey \leq 0,35$) fueron aleatorizados a tratamiento doble ciego con metoprolol o carvedilol. Cuando se compararon con metoprolol (124 ± 55 mg/d), los pacientes tratados con carvedilol (49 ± 18 mg/d) mostraron mayor incremento de la Fey del ventrículo izquierdo en reposo ($+10,9 \pm 11,0$ U *versus* $+7,2 \pm 7,7$ U, $p = 0,038$) y en el volumen sistólico y el trabajo sistólico durante el ejercicio (ambos $p < 0,05$), después de 13 a 15 meses de tratamiento. Adicionalmente, el carvedilol produjo un descenso mayor que el metoprolol en la presión pulmonar media y en la presión "capilar" pulmonar, tanto en reposo como durante el ejercicio (ambos $p < 0,05$). En contraste, el grupo metoprolol mostró un aumento mayor que el grupo carvedilol en la capacidad máxima de ejercicio ($p = 0,035$), pero ambas drogas mejoraron los síntomas, la tolerancia al ejercicio submáximo y la calidad de vida en grados similares. Después de un seguimiento medio de 23 ± 11 meses, 21 pacientes en el grupo metoprolol y 17 en el grupo carvedilol habían fallecido o requirieron un trasplante cardíaco de urgencia.

La conclusión de los autores es que el estudio demuestra que, en el tratamiento de largo plazo, el carvedilol mejora el rendimiento cardíaco en mayor medida que el metoprolol cuando ambas drogas son administradas a pacientes con insuficiencia cardíaca en las dosis que han demostrado efectividad en los ensayos clínicos. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la mayor actividad antiadrenérgica del carvedilol.

En el mismo número de *Circulation* aparece un editorial de Michael R. Bristow titulado "¿Qué tipo de betabloqueantes deberían usarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica?" Dice Bristow que el mayor grado de bloqueo betaadrenérgico producido por el carvedilol con respecto al metoprolol depende de las diferencias farmacológicas entre ambos agentes. El carvedilol posee 12 veces mayor afinidad con los receptores β_1 que el metoprolol y por lo tanto el grado de bloqueo inducido por aquél es más intenso. Pero además, el carvedilol, en las dosis adecuadas, bloquea los receptores β_2 y α_1 y reduce literalmente el flujo simpático cardíaco. El carvedilol posee también la propiedad única de no aumentar la densidad (*up regulation*) de los receptores β_1 como lo hace el metoprolol. El resultado es un grado mayor de inhibición adrenérgica. Esto explica por qué en el ensayo de Metra y colaboradores (igual que en estudios previos), los sujetos tratados con metoprolol tienden a tener una mejor respuesta al ejercicio máximo que aquellos tratados con carvedilol o bucindolol debido a que la máxima respuesta al ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca es frecuencia-dependiente. Sin embargo, de acuerdo con el estudio comentado, el mayor grado de bloqueo beta producido por una dosis adecuada de carvedilol no parece comprometer la calidad de vida ni la respuesta al ejercicio submáximo, ya que ambas tienden a aumentar o por lo menos a no disminuir, efecto que resulta similar al obtenido con metoprolol.

Para poder afirmar la existencia de diferencias clínicas entre ambas drogas debe esperarse el resultado de ensayos con un número mayor de pacientes, como el Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET).

Dr. Raúl Oliveri