

Beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca

VILMA E. IRAZOLA, ADRIANA ROSARIO, G. SCATTINI

Coordinador: R. A. PEREZ DE LA HOZ

Residencia de Cardiología, Hospital de Clínicas General José de San Martín, Buenos Aires

Nuestro objetivo fue analizar el rol de los beta-bloqueantes en la regulación del sistema nervioso simpático en la insuficiencia cardíaca congestiva. Debido a la alta incidencia de esta afección y a su alta mortalidad, resulta interesante el análisis de nuevas herramientas de tratamiento. Se ha demostrado en la insuficiencia cardíaca congestiva una activación del sistema nervioso simpático que produce *down regulation* de receptores. Los trabajos publicados muestran mejoría en la clase funcional, fracción de eyección, volumen minuto y densidad de receptores beta en los pacientes tratados. Concluimos que, pese a los indicios que muestran el beneficio del tratamiento con beta-bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, deben corroborarse las observaciones en poblaciones mayores, discriminando resultados según etiología y tipo de bloqueante utilizado.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como proceso evolutivo final común a patologías de distinto origen, conocido o no, es una enfermedad a la que los médicos nos enfrentamos a diario.

A pesar de su alta incidencia, un promedio anual de 3,7 por 1.000 en los varones y 2,5 por 1.000 en las mujeres,¹ y del esfuerzo desarrollado largamente en el campo terapéutico, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca cuando el paciente se torna sintomático continúa siendo malo.²

Por este motivo, en la actualidad se siguen realizando trabajos clínicos y experimentales en búsqueda de nuevas opciones que permitan disminuir la progresión de la enfermedad desde sus estadios iniciales, mejorar la sobrevida y la calidad de vida en las formas graves y disminuir la incidencia de muerte súbita. Sin embargo, hasta el momento no se ha modificado la tríada clásica de tratamiento crónico con digitálicos, diuréticos y vasodilatadores, y dentro de estos últimos, la asociación dinitrato de isosorbide-hidralazina, con la que se demostró disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave,³ y los inhibidores de la enzima convertidora, que evidenciaron mejoría de la sobrevida en individuos en clase funcional II-III^{4,5} y IV.⁶

Asimismo se sabe que el trasplante cardíaco, aunque se trata de un procedimiento costoso, limitado además por el número de donantes, mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca re-

fractaria al tratamiento médico.⁷

Sin embargo, la enfermedad es de alta prevalencia (afecta al 1% de la población de los Estados Unidos),⁸ y por este motivo, a pesar de los muchos logros en el campo terapéutico, el número de pacientes que mueren al año por insuficiencia cardíaca sigue siendo alto (la mortalidad anual de los casos en clase funcional III-IV asciende al 30%).⁹

Dadas estas condiciones, resulta interesante el análisis de nuevas herramientas de tratamiento que nos permitan mejorar el pronóstico de esta patología de difícil manejo. Tal el caso de los beta-bloqueantes, que han sido objeto de estudio en los últimos años en un intento por determinar su utilidad en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca por miocardiopatías de distinto origen.

Papel del sistema nervioso simpático en el corazón normal

El sistema nervioso simpático (SNS) está constituido por fibras viscerales aferentes que conducen estímulos provenientes de los distintos órganos sensores, centros autonómicos del sistema nervioso central y fibras eferentes conductoras de impulsos hasta los órganos efectores. A partir de estas últimas, se liberan las catecolaminas que actúan sobre estructuras macromoleculares ubicadas a nivel de la superficie celular denominadas receptores. Ahlquist¹⁰ clasificó a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: alfa (que inducen respuesta excitatoria) y beta

(que inducen respuesta inhibitoria), los que a su vez fueron divididos por Lands y colaboradores¹⁰ en los subtipos alfa 1 - alfa 2, y beta 1 - beta 2.

Se define como sustancias agonistas a aquellas capaces de interactuar con el receptor, activándolo e induciendo una determinada respuesta. Dichas sustancias pueden provenir tanto del propio organismo, tal el caso de epinefrina y norepinefrina (agonistas endógenos), como del exterior, por ejemplo dopamina, dobutamina, epinefrina y norepinefrina sintéticas (agonistas exógenos).

Las sustancias antagonistas se unen a los receptores e impiden la acción del agonista endógeno o exógeno sobre los mismos.

Cabe destacar que si bien el SNS está activo en forma permanente en el organismo, su grado de actividad varía de un momento a otro y bajo diferentes condiciones fisiológicas o patológicas, por lo que se habla de un "tono adrenérgico" distinto en cada caso en particular.

Por último, la respuesta obtenida a partir de la activación de los receptores adrenérgicos y el mecanismo bioquímico responsable varían de acuerdo con el tipo de receptor estimulado y el órgano en el cual éste se halla ubicado.

En lo que respecta a la regulación de la contractilidad mediada por receptores, el miocardio humano se comporta fundamentalmente como un "órgano beta-adrenérgico",¹² de lo que surgen algunas características particulares. En primer lugar, a diferencia de otras especies de laboratorio, el miocardio ventricular humano contiene una proporción relativamente alta de receptores beta 2 acoplados al sistema de adenilciclasa y la contracción muscular; en segundo lugar, el miocardio humano parece tener muy pocos o ningún receptor beta "de reserva", dado que en el corazón normal sólo existiría el número de receptores suficientes para alcanzar un estado de máxima activación;¹³ por último, la vía alfa adrenérgica está representada sólo mínimamente en este órgano.

En el corazón humano, la estimulación adrenérgica se lleva a cabo a través de un sistema constituido por:

– Receptores beta, que en el corazón normal están representados fundamentalmente por el tipo beta 1 y en menor medida por los receptores beta 2.

– Proteína G, dependiente de nucleótidos de guanina, que posee una subunidad estimuladora, Gs, y una inhibitoria, Gi, que actúan estimulando o inhibiendo, respectivamente, a la adenilciclasa.¹⁶

– Adenilciclasa, que cuando es estimulada por la subunidad Gs de la proteína G cataliza la degradación de ATP a AMPc, el segundo mensajero de la vía simpática, el cual a su vez activa a una proteína quinasa AMPc dependiente que es la responsable del aumento de la concentración de calcio intracelular y por ende de la contractilidad miocárdica.

Cabe mencionar que estudios recientes en animales han demostrado que la proteína G podría modular la actividad de canales iónicos específicos por mecanismos no relacionados con el AMPc, pero estas vías aún no han sido identificadas en humanos.¹²

Los tres integrantes del complejo (receptor beta, proteína G y adenilciclasa) se encuentran ubicados a nivel de la membrana plasmática del miocito.

Farmacología de los beta-bloqueantes

Los agentes beta-bloqueantes tienen la capacidad de bloquear los efectos de la descarga de catecolaminas sobre el receptor beta; se diferencian entre sí por su farmacocinética y por poseer o no propiedades farmacológicas tales como:

– Cardioselectividad. Los beta-bloqueantes pueden ser clasificados de acuerdo con su grado de cardioselectividad, según tengan una acción preponderante entre los receptores beta 1 ubicados a nivel cardíaco (drogas cardioselectivas) o acción semejante sobre éstos, y los receptores beta 2 localizados en bronquios y vasos sanguíneos (drogas no cardioselectivas).

Durante años se ha considerado que la cardioselectividad es un fenómeno dosis-dependiente, siendo el concepto actual que esta propiedad en el hombre es relativa, aun a muy bajas dosis.

– Acción simpaticomimética intrínseca (ASI). Algunos de los agentes beta-bloqueantes no son puramente antagonistas, sino que su acción sobre los receptores implica cierto grado de activación de los mismos. A diferencia de las drogas agonistas que activan el receptor beta, el máximo efecto logrado con estos agonistas parciales (ASI positivos) nunca alcanza el nivel logrado por los agonistas puros. Sin embargo, el hecho de poseer ASI les confiere algunos efectos particulares, a saber.¹⁴

Hemodinámicos: en sujetos en reposo, los agentes con ASI tienden a producir menos decremento de la frecuencia cardíaca. A niveles moderados de ejercicio, la frecuencia cardíaca tiende a ser similar en pacientes que reciben drogas ASI(+) o ASI(-), pero a niveles altos, los agentes con ASI posibilitan un mayor incre-

mento de la misma.

Metabólicos: varias investigaciones demostraron en sujetos no diabéticos que los beta-bloqueantes con ASI o sin ellos, y cardioselectivos o no, no afectaban el nivel de insulina o glucemia en reposo; sin embargo, existen estudios que probaron cierto efecto hiperglucémico, en tanto otros publicaron evidencias de hipoglucemia durante el ejercicio en pacientes tratados con beta-bloqueantes.¹⁵ Otros trabajos demostraron una disminución en la liberación de insulina para un nivel dado de glucemia en voluntarios normales, con metoprolol y propranolol, pero no con pindolol.

No se ha demostrado aumento en el nivel de triglicéridos ni disminución del HDL-colesterol con agentes ASI(+) y drogas cardioselectivas, a diferencia de lo observado con otros beta-bloqueantes.

A nivel de la circulación periférica: se ha observado que el aumento de la resistencia periférica asociado con la administración en agudo de beta-bloqueantes era similar en agentes cardioselectivos y no cardioselectivos, en contraste con el menor efecto sobre la resistencia periférica que se halló entre los agentes con ASI.

En el cuadro 1 se citan las principales características de las drogas que posteriormente se mencionarán en los distintos trabajos de investigación.

Efectos adversos^{11, 17}

Los efectos adversos de los beta-bloqueantes pueden agruparse en dos categorías: aquellos producidos como consecuencia de su efecto farmacológico conocido, ya sea por bloqueo beta 1 (deterioro de la función sistólica ventricular, bradicardia, grados variables de bloqueo AV, hipotensión) o por bloqueo beta 2 (exacerbación del asma bronquial, enmascaramiento de los signos de hipoglucemia, claudicación intermitente, agravamiento del fenómeno de Raynaud, fatiga, decaimiento, somnolencia, depresión y pesadillas, impotencia sexual, reducción en el nivel plasmático de HDL y aumento de triglicéridos), cuya incidencia es variable según la droga utilizada; y aquellos no relacionados con su efecto bloqueante de los receptores beta (reacción oculomucocutánea, reacciones hematológicas), cuya incidencia es muy baja.

Función del sistema nervioso simpático en la insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca, el complejo receptor beta-proteína G-adenilciclase (RB-PG-AC) sufre una serie de cambios probablemente rela-

Cuadro 1

	Pr	A	P	M	B	Ac	X	Al	L
Cardioselectividad	-	++	+	++	-	+	-	-	-
ASI	-	-	-	-	-	+	+	-	-
HDL-colesterol	+	-	-	-	-	-	-	-	-
LDL-colesterol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VLDL	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Liposolubilidad	++++	+	++++	++++	++	++	++	++	++

Pr = propranolol; A = atenolol; P = practolol; M = metoprolol; B = bucindolol; Ac = acebutolol; X = xamoterol; Al = alprenolol; L = labetalol.

cionados con su fisiopatología, a saber:

- Fenómeno de *down regulation* de los receptores beta:¹²

Este fenómeno se relaciona directamente con la gravedad de la disfunción ventricular¹⁸ e implica que la densidad de receptores beta 1 a nivel de la membrana celular disminuye,¹⁸⁻²⁰ en tanto que la correspondiente a los receptores beta 2 permanece constante.

Esta disminución selectiva de receptores beta 1 cambia la proporción B1/B2 de 80:20 en el corazón sano a 60:40 en el corazón insuficiente, con la consiguiente disminución de la sensibilidad a los agonistas beta 1 en la insuficiencia cardíaca.²¹

- Desacoplamiento de los receptores beta 2:¹²

Se refiere a un estado de los receptores en el que no hay disminución del número ni de la densidad,²² verificándose en cambio un descenso de la actividad funcional de los mismos, con lo que la estimulación de la adenilciclase lograda por un beta 2 agonista es menor.

Si bien este grado de disminución de la sensibilidad de los receptores producido por el fenómeno de desacoplamiento es leve, podría tener consecuencias importantes por la posibilidad de alterar las propiedades inotrópicas positivas de los agonistas parciales beta 2.

- Cambios en la proteína Gs y adenilciclase:

Si bien se han comunicado anomalías a nivel de la subunidad Gs de la proteína G con disminución de la misma,^{23, 24} esto no ha sido demostrado en todos los trabajos. De la misma manera, no se demostraron anomalías de la adenilciclase, si bien éste es uno de los componentes más lábiles del sistema.¹²

El complejo RB-PG-AC constituye un potente mecanismo para lograr un aumento rápido (en

segundos) de la contractilidad del miocardio. Ante situaciones de emergencia, por ejemplo pérdida de volumen, la estimulación del sistema a través de los agonistas norepinefrina y epinefrina sería suficiente para adecuar la contractilidad miocárdica a las necesidades momentáneas en forma transitoria.

En la insuficiencia cardíaca, a medida que avanza, el sistema adrenérgico es activado progresivamente.²⁵ De hecho, existen estudios que demuestran una correlación entre los niveles de norepinefrina plasmática, como reflejo de la actividad del SNS,²⁶ y la magnitud de la disfunción ventricular.²⁷⁻³⁸ Por otra parte, además de este aumento en el nivel sistémico de catecolaminas, la liberación miocárdica de norepinefrina parece estar incrementada, según lo sugieren trabajos que midieron la concentración de aquélla en arterias coronarias y seno venoso coronario. Estos estudios encontraron que era mayor en este último, lo que indicaría liberación a partir del tejido miocárdico y/o menor recaptación a este nivel.^{33, 38-40} Estos hallazgos, junto con los fenómenos ya descritos de disminución de la densidad de receptores beta y descenso de la sensibilidad de los mismos,⁴¹ indican que el corazón insuficiente está expuesto a niveles altos de estimulación simpática (tono simpático aumentado).^{42, 43}

Este tono adrenérgico aumentado en forma crónica (por lo menos varios días) quizás sea cardiotoxico para el corazón humano insuficiente⁴⁴⁻⁴⁸ dado que esto ha sido demostrado en corazones normales, en los que se vio asociado a aumento del transporte de calcio transmembrana con sobrecarga intracelular de calcio y empeoramiento de la función contráctil.^{49, 50} Es factible que en respuesta a este estímulo "tóxico" los receptores beta desarrollen el fenómeno de hiposensibilidad, que sumado al incremento en la actividad de la subunidad inhibitoria (Gi) de la proteína G, contribuya al deterioro crónico de la respuesta al sistema.^{51, 52}

Por otra parte, existen otros efectos adversos potenciales asociados con la actividad simpática exagerada, que incluyen: incremento del tono vascular periférico⁵³ y por ende de la poscarga del ventrículo izquierdo, aumento del consumo miocárdico de oxígeno⁵⁴ y alteración de la función diastólica por aumento de la frecuencia cardíaca, que acorta el período de llenado, y disminución de la distensibilidad miocárdica por isquemia relativa a las demandas metabólicas elevadas.⁵⁵

Si la activación persistente del complejo simpático es realmente un proceso de "maladapta-

ción", las intervenciones que tiendan a normalizarlo podrían tener un efecto favorable sobre la historia natural de la insuficiencia cardíaca.^{12, 56, 57}

Base racional para la utilización de beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca¹²

Una estrategia razonable para llevar al sistema BR-PG-AC a su estado de funcionamiento normal o basal es el bloqueo de los receptores beta. Los agentes beta-bloqueantes impedirían la estimulación beta-adrenérgica crónica a través del bloqueo de los receptores, con lo que inhibirían el efecto de *down regulation* producido por la norepinefrina. Más aún, dado que al menos parte de los efectos cardiotoxicos de las catecolaminas serían reversibles,^{58, 59} este tratamiento mejoraría la función cardíaca en reposo e influiría de manera favorable sobre la historia natural de la insuficiencia cardíaca.

Por último, como el miocardio humano contiene muy pocos o ningún receptor beta "de reserva",¹⁸ el fenómeno de *up regulation* inducido por los beta-bloqueantes posibilitaría la restauración de la actividad completa de la vía adrenérgica, favoreciendo de esta manera el efecto inotrópico positivo de los agonistas endógenos y exógenos.¹³

Por otra parte, se sabe que el miocardio humano insuficiente contiene un mayor porcentaje (aproximadamente 40% del total) de receptores beta 2 sometidos a un proceso de desacoplamiento de la adenilciclase,^{60, 61} lo que implica al menos algún nivel de activación del sistema BR-PG-AC mediado por este tipo de receptores. De este modo podría postularse que un agente beta-bloqueante no selectivo tendría mayor efecto en el mejoramiento de la función cardíaca intrínseca; en comparación con un agente selectivo, dado que bloquearían un 40% adicional del número total de receptores. No obstante, también debe tenerse en cuenta que con el uso de los agentes no selectivos existe la posibilidad de aumento de la resistencia vascular sistémica mediada por el bloqueo de receptores beta 1.

Otros mecanismos de acción que se postulan para los beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca son: disminución de la frecuencia cardíaca, que mejoraría la función diastólica y el llenado ventricular, disminución del consumo miocárdico de O₂ y efecto antiarrítmico.

Análisis de los principales trabajos de investigación

Los primeros en proponer la administración

de beta-bloqueantes a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en especial los portadores de miocardiopatía dilatada idiopática (MCPDI), fueron Waagstein y colaboradores, de la Universidad de Goteborg, Suecia.⁶²

Estos investigadores publicaron en 1975 un trabajo en el que relataban la administración de beta-bloqueantes a 7 pacientes con diagnóstico de MCPDI e ICC tratados con digitálicos y diuréticos, 2 de ellos en clase funcional IV, 1 en clase III, 2 en clase II y 2 en clase I. Del total, 6 recibieron practolol, 100 a 800 mg/día, y el restante alprenolol, 100 mg/día, durante un período de 2 a 12 meses (promedio 5,4 meses). Obtuvieron mejoría de los síntomas referidos por los pacientes, de la clase funcional objetivada por ergometría y del tamaño cardíaco medido por radiografía de tórax y ecocardiograma.

Si bien se trataba de un trabajo descriptivo, sin grupo control y con un número bajo de pacientes, esta experiencia favorable con el uso de beta-bloqueantes dio origen a una serie de nuevas investigaciones llevadas a cabo por los mismos autores y otros de distintas partes del mundo.

El mismo grupo sueco publica en 1979 un trabajo⁶³ realizado con 24 pacientes con ICC clase funcional III-IV, secundaria a MCPDI, a los que suministraron beta-bloqueantes (alprenolol, propranolol, practolol o metoprolol) y a quienes compararon con un grupo control de 13 pacientes seleccionados retrospectivamente y de características comparables al grupo en estudio. Todos recibían digitálicos y diuréticos.

El propósito de este trabajo fue analizar la sobrevida de ambos grupos y el resultado obtenido se muestra en el cuadro 2.

Con posterioridad, en 1980 publican un trabajo prospectivo, no randomizado,⁶⁴ en el que administran beta-bloqueantes (alprenolol, propranolol o metoprolol) a 28 pacientes portadores de MCPDI en clase funcional III-IV, con fracción de eyección promedio 32%, tratados con digitálicos y diuréticos, durante un período de 6 a 62 meses.

Encontraron que los pacientes mejoraron su clase funcional tanto subjetiva como objetivamente (valoración por ergometría), mientras que la amplitud del tercer ruido medida por fonocardiografía disminuyó de manera significativa y mejoró la función diastólica valorada por apexcardiograma.

En una segunda etapa fueron seleccionados 15 pacientes en los que se había observado franca mejoría con beta-bloqueantes y se les suspen-

Cuadro 2

	Sobrevida 1 año	Sobrevida 2 años	Sobrevida 3 años
Grupo sin beta-bloqueantes	46 %	19 %	10 %
Grupo con beta-bloqueantes	83 %	66 %	52 %

dió la droga.⁶⁵ El resultado fue una disminución significativa de la fracción de eyección, aumento considerable de la amplitud del tercer ruido, empeoramiento de la función diastólica y deterioro clínico evidente en 6 de ellos. Por último, todos estos cambios revirtieron en las semanas o meses siguientes a la readministración de la droga.

A continuación de estos estudios, se sucedieron una serie de trabajos que utilizaron distintos beta-bloqueantes, con períodos de seguimiento variables y cuyos principales hallazgos se describen en el cuadro 3 (sólo se analizarán aquellos trabajos cuyo diseño incluya grupo en estudio y grupo control).

Dado que los parámetros evaluados en los distintos trabajos son diferentes, consideramos apropiado analizar los resultados de acuerdo con los siguientes ítem:

- Efecto sobre la clase funcional según criterios de la NYHA y capacidad funcional objetivada por prueba ergométrica graduada (PEG).
 - Efecto sobre la fracción de eyección radioisotópica.
 - Efecto sobre los índices hemodinámicos.
 - Efecto sobre otros parámetros.
- Efecto sobre la clase funcional según criterios de la NYHA y capacidad funcional objetivada por prueba ergométrica graduada (PEG).

Todos los trabajos mencionados anteriormente (con diseño prospectivo, caso-control), excepto los de Ikram y colaboradores⁷³ y Currie y colaboradores,⁷⁴ pusieron en evidencia una mejoría significativa de la clase funcional referida por los pacientes que se corroboró al comparar la capacidad funcional ergométrica, pre y postratamiento crónico con beta-bloqueantes.

Sin embargo, es de hacer notar que el período de estudio en los trabajos de Currie e Ikram fue de sólo 1 mes, lapso corto para establecer el efecto beneficioso de los beta-bloqueantes, que la mayoría de los otros ensayos demuestran en el seguimiento alejado de los pacientes.

Cuadro 3

Autor	n	Diagnóstico	CF	FE (1)	Bbloq	Ttto	Resultados				
							NYHA	PEG	FE (2)	VM	ITS
Engelmeyer ⁶⁶	16	Id	II-III	18 %	M	12 m	↑ ES	↑ ES	↑ ES	—	—
Anderson ⁶⁷	50	Id	II-IV	28 %	M	19 m	↑ ES	—	—	—	—
German ⁶⁸	433	Id-Is	II-III	—	X	3 m	↑ ES	↑ ES	—	—	—
Stewart ⁶⁹	19	Id-Is	III-IV	21 %	B	3 m	↑ ES	↑ ES	NS	↑ ES	—
Gilbert ⁷⁰	23	Id	II-III	23 %	B	3 m	↑ ES	NS	↑ ES	↑ ES	↑ ES
Wing ⁷¹	12	Id	III-IV	20 %	L	2 m	↑ ES	↑ ES	—	—	—
Woodley ⁷²	49	Id-Is	I-IV	20-24 %	B	3 m	↑ ES	—	↑ ES	↑ ES	↑ ES
Ikram ⁷³	15	Id-AI	II-III	—	A	1 m	NS	↓ ES	NS	—	—
Currie ⁷⁴	10	Id-Is	III	25 %	M	1 m	NS	NS	↑ ES	↓ ES	—
Heilbrunn ⁷⁵											
Waagstein ⁷⁶											
Eichhorn ⁷⁷											
Nemanich ⁷⁸											
Eichhorn ⁷⁹											
Anderson ⁸⁰											

b) Efecto sobre la fracción de eyección radioisotópica.

Los trabajos prospectivos randomizados que midieron fracción de eyección pre y postratamiento con beta-bloqueantes encontraron mejoría de la misma, tanto en reposo^{66, 70, 72} como en ejercicio.⁷⁸

Cabe hacer notar que Currie y colaboradores,⁷⁴ quienes no encontraron mejoría de la capacidad funcional de sus pacientes, sí objetivaron incremento de la fracción de eyección en reposo, en tanto que Ikram y colaboradores⁷³ y Stewart y colaboradores⁶⁹ no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

c) Efecto sobre los índices hemodinámicos.

Trabajos prospectivos randomizados que incluyeron mediciones hemodinámicas con catéter de Swan-Ganz, encontraron un aumento estadísticamente significativo del volumen minuto e índice cardíaco en reposo^{69, 70, 72} y de los valores de volumen sistólico e índice de trabajo sistólico⁷⁰ con disminución de la presión de enclavamiento pulmonar.^{69, 70, 72} En tanto, Currie y colaboradores⁷⁴ observaron disminución del índice cardíaco en reposo y aumento de la presión de enclavamiento pulmonar.

En tres trabajos se observó disminución de la resistencia vascular periférica, dos de ellos con bucindolol, agente beta-bloqueante con propiedades vasodilatadoras periféricas,^{69, 70} y uno con labetalol.⁷¹ Un cuarto trabajo, realizado con bucindolol, no puso en evidencia cambios en la misma.⁷²

d) Efecto sobre otros parámetros.

Cambios en la densidad de receptores beta. Heilbrunn y colaboradores⁷⁵ midieron la densidad de receptores beta-adrenérgicos en muestras obtenidas por biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho, utilizando el radioligando ICYP en 9 pacientes, inmediatamente antes y 6 meses después del tratamiento con metoprolol, encontrando un incremento estadísticamente significativo de la misma.

Asimismo, Waagstein y colaboradores⁷⁶ llevaron a cabo el dosaje de receptores beta por el método de ICYP en muestras obtenidas a partir de biopsias endomiocárdicas provenientes de 9 pacientes portadores de MCPD en clase funcional III-IV y lo compararon con el realizado en 5 donantes sanos para trasplante cardíaco, encontrando que la densidad de receptores beta es significativamente menor en los primeros. Des-

pués del tratamiento a largo plazo (15 meses) con metoprolol, la densidad de receptores beta medida por el mismo método aumentó en forma estadísticamente significativa.

Dosaje de norepinefrina y epinefrina plasmática. Existen trabajos realizados con bucindolol,^{69, 70, 72} labetalol⁷¹ y metoprolol⁸⁰ que ponen en evidencia una disminución de la concentración de norepinefrina plasmática después del tratamiento con beta-bloqueantes, en tanto que Eichhorn y colaboradores⁷⁹ no corroboraron este hallazgo. El trabajo de Wing⁷¹ reveló además disminución de la concentración de epinefrina plasmática postratamiento.

Respuesta a la estimulación con dobutamina. Heilbrunn y colaboradores⁷⁵ investigaron la respuesta a la infusión de dobutamina en dosis progresivas de 2,1, 4,2 y 8,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en 7 pacientes, antes y 6 meses después del tratamiento con metoprolol. Tomando como parámetro de respuesta el porcentaje de aumento del dP/dt del ventrículo izquierdo, encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes tratados con beta-bloqueantes.

Finalmente, se mencionará en particular el trabajo del grupo germano-austríaco, que comparó los efectos de digoxina, xamoterol y placebo en la ICC.⁶⁸

Se trata de un trabajo multicéntrico a doble ciego, randomizado, que estudió un grupo de 433 pacientes portadores de ICC por miocardiopatías de distinto origen (isquémico, hipertensivo, valvular, idiopático), en clase funcional II-III, tratados con diuréticos y nitritos, a los que se dividió en tres grupos, que recibieron xamoterol 400 mg/día, digoxina 0,25 mg/día o placebo. Al cabo de 3 meses de seguimiento hallaron un aumento estadísticamente significativo de la clase funcional y de la capacidad ergométrica en los pacientes que recibieron xamoterol con respecto a los que se les suministró digoxina o placebo.

CONCLUSIONES DE LA REVISION

Se han invocado muchas razones fisiopatológicas que podrían sustentar el uso de agentes beta-bloqueantes en pacientes con ICC.

Tomando como punto de partida tales argumentos, se ha llevado a cabo una serie de trabajos de investigación, la mayoría de los cuales concuerda en demostrar una mejoría significativa tanto de la clase funcional de los pacientes como de otros parámetros objetivos no invasivos (PEG, FE radioisotópica, ecocardiograma) o invasivos (volumen minuto e índice cardíaco, así como otros índices hemodinámicos), utili-

zados en la valoración de la enfermedad bajo estudio.

En esos trabajos se utilizaron beta-bloqueantes de distinto tipo. Se comenzó con dosis muy bajas, que se fueron incrementando lentamente, con seguimiento cercano del paciente; el efecto obtenido no fue inmediato, sino que se evidenció dentro de un lapso variable, superior a 1 mes. Todos los pacientes se encontraban medicados con digitálicos, diuréticos y en algunos casos vasodilatadores, de modo tal que los beta-bloqueantes nunca fueron utilizados como única droga.

Sin embargo, tanto los trabajos que arrojan resultados positivos, como otros que no han evidenciado respuestas favorables, tienen falencias: en primer lugar, utilizan distintos beta-bloqueantes, con lo cual no podemos estimar si diferentes propiedades farmacológicas de los mismos tienen o no importancia en su acción sobre el miocardio insuficiente; en segundo lugar, muchos trabajos incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca de distinto origen (idiopática, isquémica, alcohólica, valvular, etc.) y probablemente los beta-bloqueantes no sean de utilidad en todos ellos, sino sólo en un subgrupo de casos que aún no se ha identificado. Por último, el número de pacientes en estudio es bajo, lo cual no permite extraer conclusiones definitivas. De hecho, la utilización de beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca se encuentra en la actualidad confinada al terreno de la investigación médica. Su uso no debe ser considerado en el manejo clínico de los pacientes, hasta tanto no se lleve a cabo un estudio multicéntrico a gran escala que aclare su verdadero papel terapéutico.

Sería muy importante para la medicina actual que dicho estudio se realizara, no sólo por el impacto que los resultados positivos tendrían sobre el enfoque terapéutico de una enfermedad altamente prevalente como es la insuficiencia cardíaca, sino porque tal enfoque actuaría sobre la base bioquímica misma de la entidad.

SUMMARY

The purpose of this review is to analyse the role of beta-blockers in the regulation of the sympathetic nervous system in congestive heart failure. Considering the high incidence of congestive heart failure and its mortality rate the evaluation of new treatment strategies seems important. Enhancement of sympathetic tone that causes β adrenoceptor downregulation has been demonstrated in patients with congestive heart failure. Several trials report on the improvement of New York

Heart Association functional class, ejection fraction, cardiac output and beta-adrenoceptor density in patients treated with beta-blockers. Although there is some evidence that beta-blockers are useful for the treatment of patients with congestive heart failure, trials under-estimating a larger number of patients are needed to confirm these observations.

BIBLIOGRAFIA

- Kannel WB, Savage D, Castelli WP: Insuficiencia cardíaca en el estudio de Framingham: veinte años de seguimiento. En Braunwald E, Mock MB, Watson J (eds): Insuficiencia cardíaca congestiva. Investigación actual y aplicaciones clínicas (1ª ed). Intermedica, Buenos Aires, 1985, pp 16-17.
- Spann JF, Hurst JW: The recognition and management of heart failure. In Hurst J, Willis (eds): The Heart (7ª ed). Donnelley & Sons Co, United States, 1990, p 428.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al: Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-1552.
- The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
- Cohn JM, Johnson G, Ziesche S et al: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-310.
- Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
- Reitz BA: Heart and heart-lung transplantation. In Braunwald E (ed): Heart Disease (4ª ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 530.
- McFate W: Epidemiology of congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 53: 3A-8.
- Braunwald E, Grossman W: Clinical aspects of heart failure. In Braunwald E (ed): Heart Disease (4ª ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, pp 456-458.
- Weiner N: Drogas que inhiben los nervios adrenérgicos y bloquean receptores adrenérgicos. En Goodman, Gilman (eds): Las bases farmacológicas de la terapéutica (7ª ed). Panamericana, Buenos Aires, 1986, pp 196-206.
- Kendall MJ: Pharmacology of third-generation β -blockers: greater benefits, fewer risks. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14 (Suppl 7): S4-8.
- Bristow M, Hershberger R, Port J, Gilbert E: β -adrenergic pathways in human myocardium. Circulation 1990 (Suppl I): I12-25.
- Fowler MB, Bristow MR, Ginsburg R, Schroeder JS: Rationale for β -adrenergic blocking drugs in cardiomyopathy. Am J Cardiol 1985; 55: D120-124.
- Frishman WH, Sommenblich EH: β -adrenergic blocking drugs. In Hurst J, Willis (eds): The Heart (7ª ed). RR Donnelley & Sons Co, United States, 1990, pp 1712-1728.
- Holm G, Herlitz J, Smith U: Severe hypoglycaemia during physical exercise and treatment with beta blockers. Br Med J 1981; 282: 1360-1362.
- Insel PA, Ransnas LA: G proteins and cardiovascular disease. Circulation 1988; 78: 1511-1513.
- Rosario A, García Eleizequi R, Martingano R: Los beta-bloqueantes en el IAM. Rev Arg Cardiol 1990; 58: 21.
- Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W et al: Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts. N Engl J Med 1982; 307: 205-211.
- Colucci WS, Alexander RW, Williams GH et al: Decreased lymphocyte beta-adrenergic receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pinbuterol. N Engl J Med 1981; 305: 185.
- Deniss AR, Marsh JD, Quigg RJ et al: β -adrenergic receptor number and adenylate cyclase function in denervated transplanted and cardiomyopathic human hearts. Circulation 1989; 79: 1028-1034.
- Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL et al: Assessment of the β -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. Circulation 1986; 74: 1290-1302.
- Ruffolo RR Jr, Kopka GA: Importance of receptor regulation in the pathophysiology and therapy of congestive heart failure. Am J Med 1986; 80: 67-72.
- Ransnas LA, Hjalmarson A, Insel PA: Dilated cardiomyopathy is associated with an impaired activation of the stimulatory G-protein, G_s, by GTP in heart membranes (Abstract). Circulation 1988; 78 (Suppl II): II-178.
- Feldman AM, Tena RG, Kessler PD et al: Diminished β -adrenergic receptor responsiveness and cardiac dilatation in hearts of myopathic Syrian hamsters (BI05358) are associated with a functional abnormality of the G stimulatory protein. Circulation 1990; 81: 1341-1352.
- Packer M, Lee WH, Kessler PD et al: Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1987; 75 (Suppl IV): 80-92.
- Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG et al: Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation 1986; 73: 913-919.
- Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR et al: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. Am J Cardiol 1982; 49: 1659-1666.
- Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Cardiol 1978; 41: 233-243.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MJ et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-823.
- Francis GS, Benedict C, Jhonstone DE et al for the SOLVD investigators: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82: 1724-1729.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L, for the CONSENSUS trial study group: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation 1990; 82: 1730-1736.
- Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN: Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. Am Heart J 1982; 104: 725-731.
- Hasking CJ, Esler MD, Jennings GL et al: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. Circulation 1986; 73: 615-621.
- Francis GS, Rector TS, Cohn JN: Sequential neurohormonal measurements in patients with congestive heart failure. Am Heart J 1988; 116: 1464-1468.
- Hasking GJ, Esler MD: Plasma norepinephrine and treatment of heart failure. Am J Cardiol 1990; 66: 386-387.
- Kao W, Gheorghide M, Hall V et al: Relation between plasma norepinephrine and response to medical therapy in men with congestive heart failure secondary to coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1989; 64: 609-613.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K et al: Endogenous catecholamines in chronic heart failure: Relation to the severity of haemodynamic abnormalities. Am J Med 1985; 78: 455-460.
- Swedberg K, Viquerat C, Rondeau JL et al: Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without fatigue. Am J

- Cardiol 1984; 54: 783-786.
39. Rose CP, Burgess JH, Cousineau D: Reduced aortic coronary sinus extraction of epinephrine in patients with left ventricular failure secondary to long-term pressure or volume overload. *Circulation* 1983; 68: 241-244.
 40. Swedberg K, Chatterjee K, Roizen M et al: Myocardial norepinephrine release in congestive heart failure (Abstract). *Circulation* 1982; 66 (Suppl II): II-23.
 41. Guinzburg R, Bristow MR, Billingham ME et al: Study of the normal and failing isolated human heart: decreased response of failing heart to isoproterenol. *Am Heart J* 1983; 106: 535-540.
 42. Gaffney TE, Braunwald E: Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320.
 43. Francis GS: Neurohumoral mechanism involved in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 15A.
 44. Van Vliet P, Burchell H, Titus J: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1966; 274: 1102.
 45. Packer M: Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988; 77: 721-730.
 46. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB et al: The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-377.
 47. Yates JC, Beamish RE, Dhalla NS: Ventricular dysfunction and necrosis produced by adenochochrome metabolite of epinephrine: relation to pathogenesis of catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 102: 210-221.
 48. Sole MJ, Liew CC: Catecholamines, calcium and cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 20G-24G.
 49. Cruickshank JM, Degaute JP, Kuurne T, Vincent JL: Reduction of stress/catecholamine-induced cardiac necrosis by B1-selective blockade. *Lancet* 1987; 1: 585-589.
 50. Imperato-McGinley J, Gautier T, Ehlers K: Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 793-797.
 51. Bohm M, Gierschik P, Jakobs K et al: Increase of Gi in human hearts with dilated but not ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1249-1265.
 52. Horn EM, Barr ML, Morrow BS et al: N proteins from human myocardium and lymphocytes are coordinately reduced in congestive heart failure. *Circulation* 1987; 76 (Suppl IV): IV-309.
 53. Kramer RS, Mason DT, Braunwald E: Augmented sympathetic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of patients with congestive heart failure and cardiac nor epinephrine depletion. *Circulation* 1968; 38: 629-634.
 54. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W et al: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211.
 55. Chatterjee K: Potential use of third-generation β -blockers in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 7): S22-27.
 56. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD et al: β -adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82: 12-25.
 57. Mann DL, Cooper G: Neurohumoral activation in congestive heart failure; a double-edged sword? *Clin Cardiol* 1989; 12: 485-490.
 58. Imperato-McGinley J, Gautier T, Ehlers K: Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 793-797.
 59. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC et al: Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1411-1413.
 60. Brodde O: The functional importance of beta 1 and beta 2 adrenoceptors in the human heart. *Am J Cardiol* 1988; 62: 24C-29C.
 61. Brodde O, Zerkowski HR, Doetsch N et al: Myocardial beta-adrenoceptor changes in heart failure: concomitant reduction in beta 1 and beta 2 adrenoceptor function related to the degree of heart failure in patients with mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 323-331.
 62. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036.
 63. Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A et al: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 30: 1374-1376.
 64. Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A et al: Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 134-142.
 65. Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A et al: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-133.
 66. Engelmeyer RS, John B et al: Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546.
 67. Anderson JL, Joan R et al: A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-475.
 68. The German and Austrian Xamoterol Study Group: Double-blind, placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 5: 489-493.
 69. Stewart G, Pollock MD, John Lystash MD et al: Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 603-607.
 70. Gilbert EM, Jeffrey L et al: Long-term β -blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88: 223-229.
 71. Wing-Hung Leung MB, Chu-Pak Lau MD et al: Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 884-890.
 72. Woodley SL, Gilbert EM, Jeffrey L et al: β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426-2441.
 73. Ikram H, Fitzpatrick D: Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 5: 490-493.
 74. Currie PJ, Kelly MJ, Mc Kenzie A et al: Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-209.
 75. Heilbrunn SM, Pir Shah MD, Bristow MR et al: Increased β -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483-490.
 76. Waagstein F, Caidhal K, Wallentin I et al: Long-term β -blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 551-563.
 77. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR et al: Effect of β -adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 473-483.
 78. Nemanich JW, Veith RC, Abrass IB et al: Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 843-848.
 79. Eichhorn EJ, Bedotto JB, McGhie A et al: Effects of bucindolol on neurohormonal activation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 67-73.
 80. Anderson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T et al: Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1059-1066.