

WORKSHOP DE BETA BLOQUEANTES EN INSUFICIENCIA CARDIACA PARTE III

Discusión

Coordinador

Sergio V. Perrone*

Presentador

Carlos Poy**

Panelistas invitados

Oscar Allal, Guillermo Allende, Marcos Amuchástegui, Roberto Colque, Carlos Poy, Alfredo D'Ortencio, Rodolfo Sarjanovich, Héctor Tacchi, Félix Zelaya

Dr. Carlos Poy (CP): En el año 1999, se realizó el estudio MERIT Heart Failure (Fig. 1). En 2003, se realizó el COMET. El metoprolol es, como dijo el Dr. Diez, un antagonista beta 1 selectivo, lipofílico (Fig. 2). No tiene actividad simpática intrínseca; y actualmente, está disponible en el mercado como tartrato de metoprolol y succinato de metoprolol o metoprolol de liberación extendida.

COMET

25 mg de carvedilol dos veces al día

vs

50 mg de tartrato de metoprolol de acción reducida dos veces al día

Dos cuestiones: La dosis target y el intervalo de dosificación.

Poola-Wilson Pá et al, Lancet 2003;362:7-13
Widstrom J et al, Cardio Electrophys Rev 2003;7:283-74

Figura 1.

Metoprolol

- Es un antagonista β_1 selectivo lipofílico.
- Sin actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)
- Actualmente disponible:
 - Tartrato de metoprolol
 - Succinato de metoprolol

Figura 2.

Hablando de estas formulaciones, el tartrato de metoprolol fue la primera molécula de metoprolol que ha sido desarrollada en la historia (Fig. 3). En dosis única, no provee efecto beta bloqueante durante las 24 horas debido a su vida media; por lo tanto, el régimen recomendado es cada 12

* Jefe de la División Trasplante Cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad autónoma de Buenos Aires.

**Médico Cardiólogo. Sanatorio Parque, Rosario. Santa Fe. Presidente del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Carlos Poy
Bv. Oroño 860
2000 - Rosario, Santa Fe. República Argentina.
E-mail: poy@ciudad.com.ar

horas. Esta droga participó de un estudio multicéntrico a gran escala, con un *end point* duro de morbilidad y mortalidad, que fue, para los que ya tenemos algunos años y lo conocemos, el MDC (metoprolol en miocardiopatía dilatada), y como resultado de este estudio, no se observó disminución de la mortalidad, ni tampoco disminución de la morbilidad.

El succinato de metoprolol o metoprolol de liberación extendida tiene, obviamente, liberación lenta, acción prolongada, y fue la molécula que se utilizó en el estudio MERIT

Metoprolol - Formulaciones	
Tartrato	Succinato (CR/XL)
• Primera molécula desarrollada.	• Liberación lenta.
• Dosis única no provee efecto beta bloqueante en 24 horas.	• Acción prolongada.
• Régimen recomendado cada 12 horas.	• MERIT-HF
• MDC	

Figura 3.

Heart Failure, probando una disminución en la mortalidad y en la morbilidad (Fig. 3). En la figura 4, se comparan las dos formulaciones respecto a la frecuencia cardíaca y se evidencia que el metoprolol de acción corta, disminuye rápidamente la frecuencia cardíaca, pero a las 12 horas el paciente vuelve a tener la misma frecuencia cardíaca, a diferencia del efecto del metoprolol de liberación extendida (succinato de metoprolol). La dosis de succinato de metoprolol recomendada para producir la equivalente concentración sanguínea es 33% mayor a la dosis de tartrato de metoprolol (Fig. 5). ¿Y por qué decimos esto? Este trabajo, que es una puesta a punto, un *state of the art*, "Beta bloqueantes en la insuficiencia cardíaca", tiene como uno de los autores a Philip Pool-Wilson, que es el investigador principal del estudio COMET (Fig. 6). El mismo investigador principal del estudio COMET, en el mes de febrero del año 2006, publicó un artículo, y en el mismo, cuando hace referencia al metoprolol, comenta basándose en el estudio MERIT Heart Failure, la importancia de tomar los datos con cuidado en las

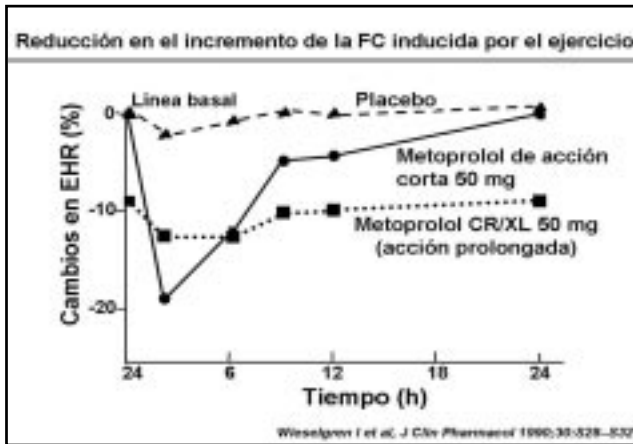


Figura 4.

La dosis de succinato de metoprolol recomendada para producir la equivalente concentración sanguínea es 33% mayor de la dosis de tartrato de metoprolol

Figura 5.

comparaciones de los beta bloqueantes, debido a los diferentes *trials* en insuficiencia cardíaca, que han usado diferentes preparaciones.

Las equivalencias de metoprolol: 159 mg de metoprolol de acción extendida, corresponden a 119 mg de tartrato de metoprolol (Fig. 7). El MERIT HF utilizó una dosis promedio de 159 mg, y el 64% de los pacientes del estudio MERIT HF llegaron a los 200 mg. La dosis máxima de carvedilol en el estudio COMET fue de 50 mg, y la dosis máxima de metoprolol tartrato fue de 100 mg. Esto es el equivalente



Figura 6.



Figura 7.

a una dosis de metoprolol de liberación extendida, 17% menor a la utilizada en el estudio MERIT HF (Fig. 8). Y si consideramos los pacientes que llegaron en el MERIT HF a una dosis de 200 mg, y la comparamos con los 100 mg de promedio de tartrato de metoprolol utilizados en el estudio COMET; se observa que en este último sólo se alcanzó el 33,5% con respecto al estudio MERIT HF. Si vamos a la dosis promedio del carvedilol utilizada en el COMET, ésta fue de 41,8 mg en 24 horas (Fig. 9). La dosis promedio del metoprolol fue de 85 mg en 24 horas, tartrato de metoprolol, que es el equivalente a una dosis de metoprolol de acción extendida, de 113 mg. Lo que significa que el COMET utilizó una dosis promedio equivalente a metoprolol de ac-

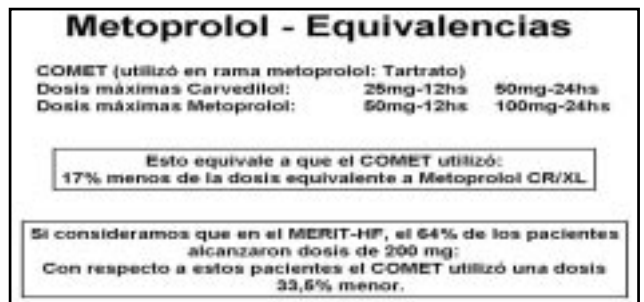


Figura 8.



Figura 9.

ción extendida, 29% menor a la utilizada en el MERIT HF. ¿Qué dicen las guías?

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en el año 2005 (Fig. 10), 6 años después del MERIT HF, y 2 años después del estudio COMET (que demostró una disminución de la mortalidad con respecto a metoprolol, a favor de carvedilol del 17%), dicen que los agentes beta bloqueantes están recomendados para el tratamiento de todos los pacientes con IC leve, moderada y severa, ya sean de origen isquémico o no isquémico, agregado al tratamiento estándar en base a inhibidores de la enzima de conversión y diuréticos (Fig. 11). Esto es nivel de evidencia A, y clase I. Solamente el bisoprolol, el carvedilol, el metoprolol de liberación extendida, y el nebivolol, son los únicos beta bloqueantes recomendados. El tartrato de metopro-

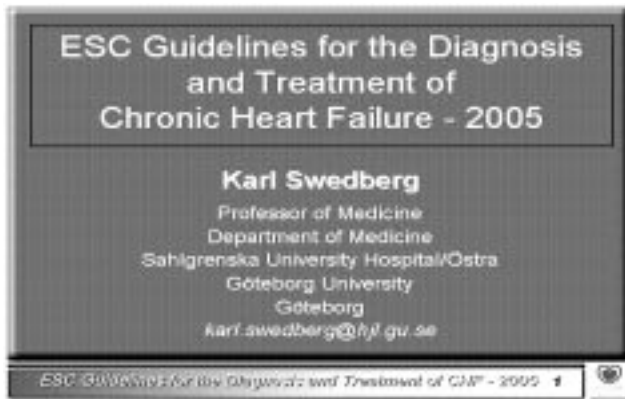


Figura 10.

lol, la formulación que utilizó el COMET, no está recomendada para el tratamiento de IC.

¿Qué dicen las guías americanas sobre esto?

Publicadas en el año 2005, seis años después del MERIT, dos años después del COMET (Fig. 12). Cuando se refieren a los beta bloqueantes en IC, dice que los que se pueden usar son: bisoprolol, carvedilol y metoprolol de liberación extendida (Fig. 13 y 14). Pero si ustedes van a la página e31

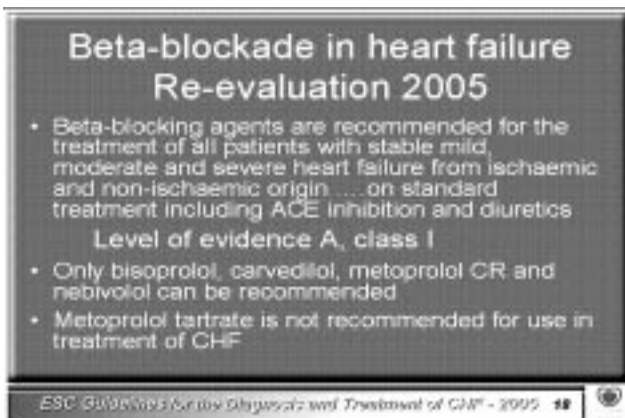


Figura 11.

de estas guías, dicen que en un estudio, carvedilol usado en dos dosis diarias, en dosis de 25 mg c/u, fue comparado con tartrato de metoprolol de liberación inmediata, 50 mg, dos dosis diarias (Fig. 15). En este estudio, carvedilol se asoció

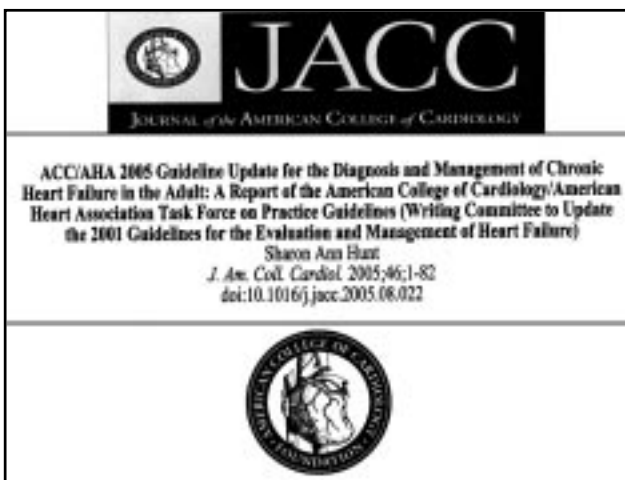


Figura 12.

Hunt et al. 2005
ACC/AHA Practice Guidelines
ACC - www.acc.org
AHA - www.americanheart.org

Table 6. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Beta-Blockers Commonly Used for the Treatment of Patients With Heart Failure With Low Ejection Fraction

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Dose(s)
ACE inhibitors		
Captopril	6.25 mg 3 times	50 mg 3 times
Enalapril	2.5 mg twice	10 to 20 mg twice
Fosinopril	5 to 10 mg once	40 mg once
Lisinopril	2.5 to 5 mg once	20 to 40 mg once
Perindopril	2 mg once	8 to 16 mg once
Quinopril	5 mg twice	30 mg twice
Ramipril	1.25 to 2.5 mg once	10 mg once
Trandolapril	1 mg once	4 mg once
Angiotensin receptor blockers		
Candesartan	4 to 8 mg once	32 mg once
Losartan	25 to 50 mg once	50 to 100 mg once
Valsartan	30 to 40 mg twice	160 mg twice
Aldosterone antagonists		
Spironolactone	12.5 to 25 mg once	25 mg once or twice
Eplerenone	25 mg once	50 mg once
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg once	10 mg once
Carvedilol	3.125 mg twice	25 mg twice
		50 mg twice for patients over 85 kg
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg once	200 mg once

ACE indicates angiotensin converting enzyme; mg, milligram; and kg, kilogram.

Figura 13.

Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg once	10 mg once
Carvedilol	3.125 mg twice	25 mg twice
		50 mg twice for patients over 85 kg
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg once	200 mg once

Figura 14.

ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)

The relative efficacy among these 3 agents is not known, but available evidence does suggest that beta-blockers can differ in their effects on survival (257). In one trial (259), carvedilol (target dose 25 mg twice daily) was compared with immediate-release metoprolol tartrate (target dose 50 mg twice daily). In that trial, carvedilol was associated with a significantly reduced mortality compared with metoprolol tartrate. Although both the dose and the formulation of metoprolol (metoprolol tartrate) used in the above-referenced trial are commonly prescribed by physicians for the treatment of HF, they were neither the dose nor the formulation used in the controlled trial (256) that showed that sustained-release metoprolol (metoprolol succinate) reduces the risk of death (260). There have been no trials to explore whether the survival benefits of carvedilol are greater than those of sustained-release metoprolol when both are used at the target doses.

(260). There have been no trials to explore whether the survival benefits of carvedilol are greater than those of sustained-release metoprolol when both are used at the target doses.

Figura 15.

con una disminución significativa de la mortalidad comparado con tartrato de metoprolol, está hablando del estudio COMET. Aunque, tanto la dosis como la formulación del tartrato de metoprolol, en el estudio COMET, son usadas por los médicos, hasta el momento, no existe ningún estudio que haya explorado la superioridad en cuanto a los beneficios en la sobrevida de carvedilol, versus los beneficios de sobrevida de metoprolol de liberación extendida.

Muchas gracias.

Preguntas y respuestas

Dr. Félix Zelaya (FZ): Quería hacer dos comentarios, y una consulta a la mesa, que pretendo ser práctica. Leyendo a los defensores del MERIT HF, éstos argumentaban que la dosis que tendría que ser usada de tartrato de metoprolol, no sólo debiera ser cada 8 horas, sino incluso tendría que ser cada 6 horas. O sea que la dosis usada en este estudio, el COMET, fue claramente insuficiente. A pesar de eso, hace poco leí un trabajo donde evaluaban en el COMET, justamente, el impacto que tenía la frecuencia cardíaca alcanzada al final de la titulación, la presión arterial, y el impacto que tenía en la sobrevida a lo largo del seguimiento. Y bueno, lógico, los pacientes que al final de la titulación tenían una frecuencia cardíaca menor de 68 latidos por minuto, tenían mayor sobrevida a largo plazo; los pacientes que tenían mayor tensión, tenían una menor sobrevida a largo plazo. Pero no encontraron diferencias, llamativamente, que favorezcan al carvedilol o al metoprolol. La pregunta que me hago, y en especial en base a la práctica diaria, todos creemos que esto no es fácil: ¿a qué llamamos beta bloqueo? ¿Sólo alcanzan los parámetros de la frecuencia cardíaca? Creo que no, hay otros parámetros, presión arterial, parámetros clínicos, o de remodelamiento, o vistas por ecocardiograma, etc. Bien, la frecuencia cardíaca en reposo, en principio, no sería la mejor forma de monitorizar al beta bloqueante, parece ser que lo mejor es la respuesta cronotrópica al esfuerzo. En la práctica diaria, ¿qué hacemos? ¿Usamos sólo la frecuencia cardíaca en reposo? ¿Alguno de ustedes elige pacientes, o lo hace sistemáticamente? ¿Usa el monitoreo vía test de esfuerzo?

Dr. Fabián Díez (FD): La respuesta es sí, me gusta conocer la frecuencia cardíaca que tiene el paciente, en reposo y en el esfuerzo. Es más, creo que hoy, para nosotros en los pacientes con IC para lo único que nos sirve el Holter es para ver si tienen disautonomía, y ahí uno ve la frecuencia cardíaca promedio que tiene el paciente. Creo que hay que utilizarlo, y es muy importante el pico de ejercicio.

CP: Creo que primero hay que beta bloquearlo y alcanzar la dosis máxima posible. Alcanzar la dosis máxima, no significa alcanzar la dosis máxima de los *trials*, significa alcanzar la dosis máxima que puede ser tolerada por el paciente. Nuestra obligación es titularla. Es nuestra obligación que el paciente que comienza con un beta bloqueo, a los 60 días, lo hayamos citado una vez cada 15 días para titularlo. Y es nuestra obligación tratar de disminuir o contrarrestar todos aquellos factores que pueden dificultar la titulación del paciente. Si se nos hipotensa, sacarle el diurético. Si se nos

hipotensa y no está con diurético, regular los IECA. Y después se va a evaluar en función a la frecuencia cardíaca, se va a evaluar con Doppler cardíaco, fundamentalmente con el patrón de llenado diastólico, y se evaluará en base a Holter, y a estudios de esfuerzo si es que el paciente puede realizarlos.

FD: A medida que pasa el tiempo, y conocemos más cualquier tipo de beta bloqueante, no esperamos 15 días para titularlo. Es más, las últimas guías europeas hablan de 4 días. Supongo que a penas vemos al paciente y éste está un poco “seco”, si no lo toma ya, se lo indicamos.

Dr. Guillermo Allende: ¿Indicaríamos lo más precozmente posible un beta bloqueante estando el paciente en IC, en el contexto de un infarto agudo de miocardio?

FD: Habría que ver el grado de IC. Supongo que si el paciente está en estado de *shock* cardiogénico, no se lo administraría. Y así y todo estando en estado de *shock*, lo podríamos discutir si le ponemos un catéter de Swan-Ganz, y las condiciones hemodinámicas en las que se encuentra. Creo que, a penas el paciente esté “seco” o “casi seco”, creo que hay que indicarlos lo antes posible. No es el único estudio en el que se utilizó beta bloqueantes con IC postinfarto. En el CAPRICORN, ya se utilizaron otros beta bloqueantes.

FZ: Creo que, salvo un *shock* cardiogénico, se debe beta bloquear al paciente lo antes posible. Y eso tiene un fundamento fisiopatológico, el tenor de catecolamina, siendo muy elevadas en las primeras 24 horas. Luego del dolor, se comienza a elevar al sistema renina-angiotensina. O sea que el beta bloqueante tiene que empezar lo antes posible. Y además desde el inicio comienza a remodelar, y para ello es beneficioso el beta bloqueante.

Dr. Sergio V. Perrone (SP): Lo ideal es tomar beta bloqueantes antes del infarto de miocardio, porque así, ya se producen los beneficios.

Dr. Rodolfo Sarjanovich (RS): Cambiando de orientación, la FDA, en el embarazo con hipertensión arterial, reclasifica al atenolol, y deja al bisoprolol, metoprolol, y propanolol. ¿Ustedes plantean alguna respuesta del por qué no indica al carvedilol en el embarazo, con toda la evidencia a favor que existe?

CP: No hubo criterios de inclusión en esos pacientes. Esos pacientes fueron todos con criterios de exclusión. Inclusive en el embarazo, y en IC, no sé si hubiésemos podido utilizar carvedilol y metoprolol, a mi me gustaría más, en ese caso, utilizar atenolol, que por lo menos es más seguro.

RS: Claro, porque la FDA reclasifica al atenolol, por la incidencia del aumento del bajo peso al nacer, entonces lo reclasifica y lo pone en categoría D, cuando antes era C con propanolol, bisoprolol y metoprolol. Y uno tiende a utilizarlo en preeclampsia, y lo utiliza con seguridad a bisoprolol y metoprolol. Cuando tenemos una embarazada, por distintas causas, porque tiene una miocardiopatía dilatada...

SP: Embarazo e IC, la FDA no lo clasifica.

RS: No, no clasifica, pero por eso, por qué en hipertensión sí.

SP: La pregunta entonces es, ¿porqué en hipertensión arterial y embarazo, la FDA autoriza la utilización de otros beta bloqueantes, y por qué no ha autorizado la utilización de

carvedilol?

No sé cuáles son los criterios que usa la FDA para autorizar algunos beta bloqueantes y otros no, creo que se ha basado más que nada en la opinión de expertos, que generalmente, los expertos somos más viejos, entonces, generalmente hemos utilizado más atenolol que otros beta bloqueantes, como carvedilol, que es más nuevo, todavía o no hay mucha experiencia. No hay ningún estudio realizado en hipertensión, con ninguno de los nuevos beta bloqueantes, en embarazadas, y menos en IC. La recomendación para mujer con IC es que no se embarace, eso es claro como el agua. He usado carvedilol en cardiopatías dilatadas periparto.

En IC y embarazo, me instruí acerca de cuál puede llegar a ser alguna de las razones por las cuales hay que tener ciertos y determinados cuidados frente al embarazo, y una de esas son la presencia de receptores alfa a nivel placentario, que pueden provocar vasodilatación excesiva, desprendimiento de la placenta y pérdida del embarazo. Mi preocupación se va a dedicar básicamente en no perder la vida de la madre. Pero bueno, tengo varias pacientes embarazadas con IC, que han llegado a feliz término a sus embarazos, medicadas con carvedilol. No tuve la misma suerte con atenolol. El atenolol es un bloqueante de los receptores beta que aumentan la resistencia vascular sistémica. Y digo que no tuve la misma suerte porque nació el niño, y se murió la madre. No he probado hasta la fecha bisoprolol, o metoprolol en estas pacientes con IC periparto. No hay mucha experiencia al respecto.

Bibliografía recomendada

1. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF et al. For the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Study (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
2. Wikstrand J, Wedel H, Ghali J, Deedwania P, Fagerberg B, Goldstein S, Gottlieb S, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Waagstein F. How Should Subgroup Analyses Affect Clinical Practice? Insights from the Metoprolol Succinate Controlled-Release/Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Cardiac Electrophys Rev* 2003;7:264-75.
3. Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A, Olofsson B, and Bergstrand R. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release (CR/ZOK) 50 mg in young subjects.** *J Clin Pharmacol* 1990;30:S28-S32.
4. Swedberg K, et al. **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
5. Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cradiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Comité to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1-82.
6. Diez F, Perrone SV, Poy C y col. Estudio COMET: Workshop de beta bloqueantes en insuficiencia cardíaca. *Insuf Cardíaca* 2006;Vol. I;4:183-189.
7. Poy C, Perrone SV, Diez F y col. Estudio MERIT-HF: Workshop de beta bloqueantes en insuficiencia cardíaca. *Insuf Cardíaca* 2006;Vol. I;3:139-144.
8. Di Lenarda A, Remme WJ, Charlesworth A, Cleland JGF, Lutiger B, Metra M, Komajda M, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Swedberg K et al. Exchange of Beta-blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial). *Eur J Heart Fail* 2005;7:4:640-649.