

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 8 N° 4 | Edición 2 - Año 2020

Resúmenes Destacados

Beta Bloqueantes de Tercera Generación e Hipertensión

Del Mauro J, Prince P, Höcht C y colaboradores
Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina
Pág. 5

Agentes Antihipertensivos Atípicos

Olawi N, Krüger M, Wehland M y colaboradores
Aarhus University, Aarhus, Dinamarca; Otto von Guericke
University Magdeburg, Magdeburg, Alemania
Pág. 8

Enfermedad Trombótica o Tromboembólica en la Pandemia por Enfermedad por Coronavirus 2019

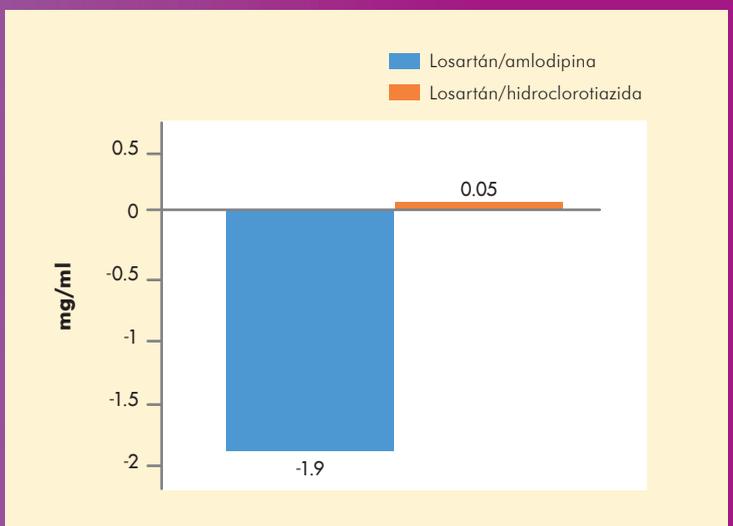
Bikdeli B, Madhavan M, Lip G y colaboradores
Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, EE.UU.;
University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido
Pág. 11

Elección de Beta Bloqueantes según la Fisiopatología Cardiopulmonar

Sinagra G, Corrà U, Agostoni P y colaboradores
Ospedali Riuniti and University of Trieste, Trieste; Veruno
Institute, Veruno; University of Milano, Milán, Italia
Pág. 15

Resumen Especial

Beneficios Inesperados en la Terapia Antihipertensiva



Efectos de losartán/amlodipina o losartán/hidroclorotiazida sobre los valores de uricemia.
Cada barra representa la reducción media con respecto a los niveles previos al tratamiento.

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Losartan Combined with Amlodipine or with a Thiazide on Uric Acid Levels in Hypertensive Patients**

de
Rubio-Guerra A, Garro-Almendaro A, Duran-Salgado M y colaboradores

integrantes de
Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine; Hospital General de Ticomán, Ciudad de México, México

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por
Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 11(2):57-62, Feb 2017

Beneficios Inesperados en la Terapia Antihipertensiva

La hiperuricemia es un factor de riesgo para la disfunción endotelial y la insulinoresistencia, y se asocia con enfermedades como la hipertensión arterial.

Introducción

El ácido úrico se genera a partir del metabolismo de las purinas y su exceso se encuentra asociado con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Un aumento crónico de este marcador reduce los niveles de óxido nítrico en el endotelio y genera ácido úrico nitrosado. El resultado final de este mecanismo fisiopatológico es la disfunción endotelial, la inflamación, la insulinoresistencia y el aumento en la presión arterial (PA).

Se ha encontrado una asociación entre hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico e hiperuricemia. Los agentes antihipertensivos pueden modificar los niveles séricos de ácido úrico. Por ejemplo, las tiazidas incrementan la uricemia, mientras que el losartán la disminuye; el papel de los bloqueantes de los canales de calcio en estos aspectos no es claro. El incremento de la uricemia antes mencionado, inducido por las tiazidas, aumentaría el riesgo cardiovascular.

Cerca del 70% de los pacientes hipertensos no alcanza los objetivos de tratamiento (PA menor de 140/90 mm Hg) con monoterapia, lo cual vuelve necesaria la implementación de combinaciones para

lograr este umbral. La combinación de antagonistas del receptor de renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas del calcio o tiazidas es bien tolerada, aunque los datos respecto del impacto de estas combinaciones sobre los niveles de ácido úrico séricos son escasos.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán, con amlodipina o hidroclorotiazida, sobre los niveles de ácido úrico en pacientes hipertensos.

Metodología

Se evaluaron 60 pacientes hipertensos (PA > 140/90 mm Hg) que provenían de establecimientos de atención primaria y que habían sido tratados previamente con monoterapia por al menos tres meses; o con hipertensión arterial de grado 2, sin terapia previa. Se excluyeron los sujetos con afecciones cardiovasculares, insuficiencia renal y hepática, hiperpotasemia, bradicardia, enfermedad autoinmune y cáncer, entre otros.

Estos pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 30 sujetos cada uno, que recibieron losartán y amlodipina (grupo LA, dosis 100 mg/5 mg diarios) o losartán

de hidroclorotiazida (grupo LH, dosis 100 mg/12.5 mg diarios). La duración del tratamiento fue de 3 meses y se realizaron evaluaciones mensuales de la PA y los eventos adversos. La PA se midió con un manómetro de mercurio después de un descanso de 5 minutos y a intervalos de 3 minutos. Se tomó el promedio de tres mediciones consecutivas.

Se realizaron también determinaciones de ácido úrico sérico en ayunas, glucosa, creatinina, el perfil lipídico y los triglicéridos.

Los datos se presentaron como promedio \pm desviación estándar, y el análisis estadístico se realizó mediante una prueba ANOVA. Se estableció la significación estadística en un valor de $p < 0.05$.

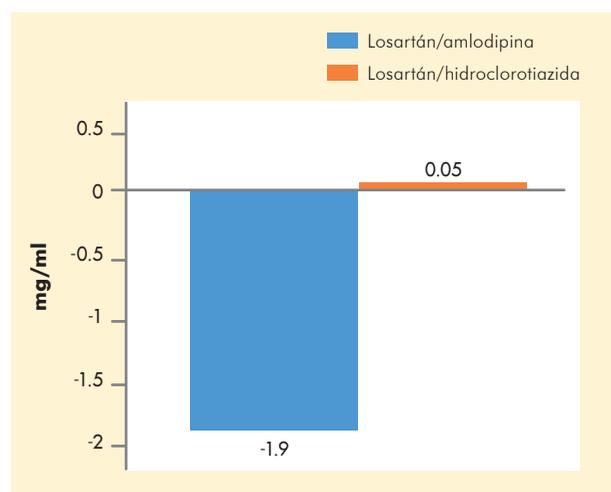


Figura 1. Efectos de losartán/amlodipina o losartán/hidroclorotiazida sobre los valores de uricemia.

Cada barra representa la reducción media con respecto a los niveles previos al tratamiento.

Resultados

Los pacientes de ambos grupos experimentaron una reducción significativa de la PA en el mismo grado (LA: 155/79 mm Hg a 123/79 mm Hg; LH: 157/92 mm Hg a 124/78 mm Hg; $p < 0.05$ en ambos casos). Los niveles de ácido úrico tuvieron una reducción significativa en el grupo de LA, de 6.5 ± 1.6 mg/ml a 4.6 ± 1.3 mg/ml ($p < 0.0001$), mientras que el grupo de LH tuvo un aumento no significativo de 5.7 ± 1.4 mg/ml a 5.75 ± 1.5 mg/ml ($p = 0.936$). La comparación entre ambos grupos arrojó una reducción significativa en el grupo de LA ($p < 0.00013$).

La creatinina sérica se redujo en el grupo de LA de 0.77 ± 0.19 mg/ml a 0.62 ± 0.15 mg/ml ($p = 0.001$), mientras que en el grupo de LH no se observaron cambios (0.78 ± 0.45 mg/ml contra 0.78 ± 0.36 mg/ml; $p > 0.05$).

Discusión

Las guías clínicas actuales sugieren que para alcanzar los objetivos clínicos de PA se emplee una combinación de fármacos. En este estudio se halló que la combinación de losartán y amlodipina produce una reducción significativa de los niveles de ácido úrico sérico, mientras que la combinación de losartán e hidroclorotiazida produce un aumento modesto.

El mecanismo hipouricémico del losartán estaría determinado por la inhibición del transportador de ácido úrico en los túbulos renales. Otros fármacos de la misma familia, como el valsartán, no tienen este efecto. Por otro lado, los diuréticos tiazídicos aumentan la uricemia al incrementar la reabsorción renal de esta sustancia.

Se han realizado numerosos estudios que evalúan el efecto del losartán sobre la hiperuricemia inducida por diuréticos, y se ha encontrado que este fármaco es el más eficaz de todos los antagonistas de los receptores de angiotensina en este aspecto.

Los bloqueantes de los canales de calcio también disminuyen el ácido úrico sérico, probablemente debido a un aumento en la excreción de óxido nítrico y de la vasodilatación renal. El irbesartán, combinado con dosis altas de amlodipina, produce una disminución de la uricemia en pacientes que cambiaron a este tratamiento desde un régimen con bloqueantes de los receptores de angiotensina y bloqueantes de los canales de calcio en dosis bajas.

El aumento de la uricemia observado en la combinación entre losartán e hidroclorotiazida se debería a que los efectos sobre el ácido úrico de estos fármacos se contrarrestan entre sí. Se han informado resultados similares con estos fármacos en otros estudios. La amlodipina, por otro lado, tendría un efecto reductor sinérgico sobre el ácido úrico al combinarse con losartán.

Las combinaciones de bloqueantes de los receptores de angiotensina y un diurético o un bloqueante de los canales de calcio tienen un efecto sinérgico sobre la PA; estudios previos han demostrado que las dos combinaciones ensayadas en este artículo tienen una potencia similar, con lo que el tratamiento LA sería una buena alternativa para pacientes hipertensos con hiperuricemia o gota.

El grupo tratado con LA tuvo menores valores de creatinina, probablemente debido al efecto protector sobre el riñón de estos fármacos. Este efecto ha sido comunicado previamente por otros autores.

La limitación principal de este trabajo es que se trató de un estudio a corto plazo, con un tamaño muestral pequeño.

En conclusión, ambas combinaciones tuvieron un efecto reductor sobre la PA, aunque la asociación LA redujo de forma significativa los niveles de ácido úrico sérico.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Effects of Third-generation β -blockers, Atenolol or Amlodipine on Blood Pressure Variability and Target Organ Damage in Spontaneously Hypertensive Rats

de
Del Mauro J, Prince P, Höcht C y colaboradores

integrantes de
Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Journal of Hypertension 38(3):536-545, Mar 2020

Beta Bloqueantes de Tercera Generación e Hipertensión

El tratamiento crónico con carvedilol o nebivolol disminuyó la presión arterial carotídea y la variabilidad de la presión arterial a corto plazo y redujo el daño a órganos blanco en ratas espontáneamente hipertensas, de modo similar a la amlodipina y en mayor grado que el atenolol.

Introducción

Según metanálisis recientes, los beta bloqueantes serían menos eficaces que otros fármacos respecto de la mortalidad total y los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares; por ello, han sido relegados a la segunda o tercera línea de tratamiento en la hipertensión arterial no complicada, luego de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina y los antagonistas del calcio. En general, los metanálisis mencionados solo incluyeron estudios que evaluaron el atenolol y el propranolol, de modo que la información probablemente no pueda extrapolarse a otros agentes más nuevos.

En este sentido, el carvedilol y el nebivolol, beta bloqueantes de tercera generación, con diferente perfil farmacocinético y farmacodinámico, han demostrado mayor reducción sobre la presión de pulso central y de la rigidez aórtica frente al propranolol, el atenolol o el metoprolol, así como menor tendencia a eventos adversos metabólicos.

Ante la necesidad de contribuir a establecer el verdadero potencial terapéutico de los beta bloqueantes de tercera generación, los autores plantearon como objetivo del presente estudio comparar los efectos cardiovasculares del tratamiento crónico con carvedilol y nebivolol frente a la amlodipina (agente de primera

línea) o al atenolol (beta bloqueante de segunda generación).

Métodos

En ratas espontáneamente hipertensas (REH) se comparó el impacto de la administración de carvedilol y nebivolol por vía oral (en dosis de 30 mg/kg) frente a amlodipina (10 mg/kg), atenolol (90 mg/kg) y vehículo, administrados durante 8 semanas, sobre los parámetros hemodinámicos, que incluyeron la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS) y la variabilidad de la presión arterial a corto plazo (VPA) por medio de la medición indirecta con la técnica del manguito oclisor en la cola y la determinación directa mediante cánula en la arteria carótida izquierda. Para evaluar el papel de los beta bloqueantes en la prevención del daño a órganos blanco (DOB), las dimensiones internas del ventrículo izquierdo (VI), el espesor de la pared del VI (EPVI) en sístole y diástole y la fracción de eyección y el acortamiento se determinaron mediante ecocardiografía; el VI y la aorta torácica se extirparon para medir el colágeno intersticial; por evaluación histológica se determinó el espesor de la pared en la aorta media y el área de la luz y, también, se determinó la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta) como marcador de respuesta fibrótica, y del factor de

necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleuquina 6 (IL-6) como marcadores inflamatorios. Se emplearon como controles las ratas Wistar Kyoto (WK) normotensas, tratadas con vehículo. Los datos se analizaron con la prueba de ANOVA de una cola y de correlación de Pearson; los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

Parámetros hemodinámicos

El carvedilol, el nebivolol y la amlodipina normalizaron la fluctuación intradiaria de la PAS, lo que permitió sugerir que estos fármacos serían capaces de atenuar completamente la VPA a corto plazo. Los autores agregaron que el nebivolol y la amlodipina redujeron las fluctuaciones interdiarias de la PAS asociadas con VPA a mediano plazo, en tanto que el carvedilol, en menor grado, también redujo la variabilidad de la PAS interdiaria. El atenolol fue inferior en la reducción de la fluctuación en la VPA frente a los otros fármacos.

Parámetros ecocardiográficos de la función sistólica y diastólica

El incremento del EPVI en las REH se revirtió con el carvedilol, el nebivolol o la amlodipina; no se informaron efectos significativos con el atenolol. Todos los fármacos evitaron el incremento en el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) en las REH.

Hipertrofia cardíaca, fibrosis y morfometría aórtica

Tanto el carvedilol como el nebivolol disminuyeron la proporción del peso del VI/peso corporal (PVI/PC) frente al atenolol o el vehículo, en tanto que la amlodipina redujo esta proporción en menor medida que el carvedilol o el nebivolol. Aunque el atenolol redujo parcialmente la acumulación de colágeno, solo el carvedilol y el nebivolol atenuaron la fibrosis del VI y la aorta en las REH. Además, el carvedilol, el nebivolol y la amlodipina, pero no el atenolol, mitigaron el incremento en el grosor de la media y la proporción media-diámetro de la luz en la pared aórtica.

Citoquinas proinflamatorias y profibróticas

El carvedilol y el nebivolol disminuyeron la expresión del TNF-alfa y de la IL-6 en el VI y la aorta torácica, frente al vehículo, en las REH, en tanto que el atenolol solo disminuyó la expresión de la IL-6 en el VI. El tratamiento con carvedilol, nebivolol o amlodipina evitó el aumento en la expresión del TGF-beta, sin cambios significativos con la administración de atenolol.

Asociación entre la PA, la VPA y el daño ventricular o aórtico en REH

Se demostró una correlación lineal y positiva entre el PVI/PC y la PAS, una desviación estándar (DE) intra-

diaria de la PAS, DE interdiaria de la PAS, DE de la PA y coeficiente de variabilidad de la PA. La fibrosis intersticial del VI se relacionó positivamente con la VPA a corto plazo, por medición directa e indirecta de la PAS. Finalmente, la morfometría aórtica se correlacionó de manera positiva con los valores de PA y VPA.

Discusión y conclusión

Los autores del presente estudio consideraron que este aportó información acerca del beneficio del carvedilol y el nebivolol sobre la VPA a corto y mediano plazo: ambos beta bloqueantes mostraron mayor efecto que el atenolol en el control de la PA central y en la atenuación de la VPA, y podrían disminuir el DOB en la hipertensión arterial.

Respecto de la respuesta inflamatoria y fibrótica, se ha señalado que las citoquinas proinflamatorias están involucradas en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular; además, según informaron estudios previos, la excreción urinaria de TNF-alfa podría utilizarse como marcador temprano, preclínico, de DOB. Los investigadores hicieron hincapié en la menor eficacia del atenolol en la atenuación de la expresión de las citoquinas proinflamatorias frente al carvedilol, el nebivolol y la amlodipina. Las propiedades cardioprotectoras del nebivolol y el carvedilol han sido previamente informadas en REH, con restricción de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, en ratas con infarto agudo de miocardio, acompañada de la disminución en la expresión del TGF-beta; asimismo, en modelos animales de síndrome metabólico, la administración de nebivolol y atenolol ha demostrado reducir los valores de PA, pero solo el nebivolol se relacionó con la atenuación de la hipertrofia cardíaca y la prevención de la sobreexpresión del TGF-beta.

Aunque todos los fármacos restituyeron el TRIV, únicamente el carvedilol y el nebivolol redujeron el grosor de la pared ventricular durante la sístole y la diástole, similar a lo informado previamente. Por el contrario, la administración de amlodipina no se acompañó de la corrección de los parámetros del grosor ventricular, a diferencia de lo señalado en estudios anteriores. No se observaron efectos con el atenolol. A nivel vascular, el tratamiento con nebivolol y carvedilol revirtió el remodelamiento aórtico y la fibrosis intersticial, y disminuyó la expresión del TGF-beta en las REH, con un efecto similar al de la amlodipina, en tanto que el nebivolol, el carvedilol y la amlodipina fueron, en conjunto, más eficaces en este parámetro que el atenolol, en concordancia con informes previos.

De acuerdo con los hallazgos del análisis de correlación, los investigadores sugirieron que tanto la reducción en la PA como la atenuación en la VPA, observada con carvedilol, nebivolol o amlodipina, pueden contribuir independientemente en la prevención del DOB en el VI y la aorta torácica de las REH.

Tabla 1. Correlación de Pearson entre valores de presión arterial, variabilidad de la presión arterial y daño ventricular o aórtico.

	Índice de hipertrofia ventricular izquierda (mg/g)	Fibrosis intersticial ventricular izquierda (%)	Grosor de la media (µm)	Grosor de la media/diámetro luminal (µm/mm)
PAS indirecta (mm Hg)	0.4376*	0.4500	0.7435*	0.7790*
DE intradiaria de la PAS (mm Hg)	0.4383*	0.5587*	0.6404*	0.6299*
DE interdiaria de la PAS (mm Hg)	0.4931*	0.3272*	0.3759*	0.5384*
PAS directa (mm Hg)	0.4311*	0.6063*	0.4139*	0.4222*
DE de la PA (mm Hg)	0.4215*	0.5292*	0.6702*	0.7454*
CV de la PA (%)	0.4116*	0.4113*	0.6769*	0.6021*

PA, presión arterial; PAS, PA sistólica; DE, desviación estándar; CV, coeficiente de variación.

*p < 0.05

En estudios previos, tanto en modelos con animales como clínicos, se determinó mayor contribución de la VPA que de la PA a la hipertrofia del VI, el daño glomerular y la hipertrofia aórtica.

Los autores reconocieron varias limitaciones: en primer lugar, la medición de la PA, tanto directa como indirecta, pudo verse afectada por el estrés; en segundo lugar, la prueba del manguito ocluser en la cola no se considera un método completamente confiable para la medición de la VPA a corto plazo; finalmente, solo se empleó una dosis de los fármacos. Sin embargo, los investigadores defendieron la metodología empleada con base en la concordancia de sus resultados con hallazgos previos.

En conclusión, luego del tratamiento crónico con carvedilol y nebivolol por vía oral se observó mejor respuesta frente al atenolol en las REH, con mayor atenuación de la PA central y la VPA a corto plazo.

Más aún, el perfil hemodinámico del nebivolol y el carvedilol fue semejante al de la amlodipina, fármaco antihipertensivo de primera línea. Igualmente, los beta bloqueantes de tercera generación y la amlodipina demostraron efectos similares en la prevención del DOB en el VI y la aorta torácica.

Según los resultados, los investigadores sostuvieron que la menor eficacia del atenolol en la prevención del DOB en las REH podría atribuirse parcialmente a su menor capacidad para atenuar la PAS central y la VPA, aunque deberían tomarse en cuenta los mecanismos alternativos, como la incapacidad para evitar la rigidez de la pared arterial. Según los autores, los ensayos clínicos futuros deberían establecer si los beta bloqueantes de tercera generación, como el carvedilol y el nebivolol, pueden reconsiderarse como agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Nebivolol in the Treatment of Arterial Hypertension

de

Olawi N, Krüger M, Wehland M y colaboradores

integrantes de

Aarhus University, Aarhus, Dinamarca; Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Alemania

El artículo original, compuesto por 113 páginas, fue editado por

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology
125(3):189-201, Sep 2019

Agentes Antihipertensivos Atípicos

El tratamiento de la hipertensión arterial con receptores beta-adrenérgicos tiene algunas desventajas relacionadas con la falta de selectividad de los primeros fármacos de esta familia. Esta revisión cubre la evidencia clínica disponible respecto del tratamiento de la hipertensión arterial con el antagonista de los receptores beta-adrenérgicos de tercera generación nebivolol.

Introducción

A pesar de que la hipertensión es una enfermedad conocida desde hace tiempo, aún se estudia el daño multiorgánico que produce. En la actualidad, este cuadro clínico tiene carga social, económica y de salud, debido a que contribuye a la aparición de trastornos cardíacos, renales y cerebrales. En 2018 ocasionó cerca de 8.4 millones de muertes.

A mediados del siglo XX se lanzaron al mercado los primeros fármacos antihipertensivos, las tiazidas. Cerca de 20 años después fue sintetizado el propranolol, el primer beta bloqueante (BB). En la actualidad, esta familia de fármacos se emplea en numerosas enfermedades y se han creado entidades químicas nuevas que motivaron la clasificación en tres generaciones, cada una con propiedades diferentes, aunque actúan sobre el mismo receptor.

A pesar de su vasta indicación, se ha cuestionado el empleo de los BB de primera y segunda generación en el tratamiento de la hipertensión, aunque se desconoce si los BB de tercera generación, como el nebivolol, pueden ser útiles en el tratamiento antihipertensivo.

En este estudio se revisó la bibliografía más reciente respecto del empleo de nebivolol en la hipertensión.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de información médica sobre artículos como revisiones, originales, metanálisis y libros de texto. Las palabras clave empleadas fueron "nebivolol", "nebivolol e hipertensión", "nebivolol y presión central", "nebivolol y propiedades metabólicas", entre otras. Se incluyeron ensayos clínicos publicados entre 2016 y 2018.

Receptores beta-adrenérgicos y sus antagonistas

Los receptores beta-adrenérgicos (RBA), en especial los de tipo 1 y 3, junto con sus ligandos endógenos (catecolaminas) desempeñan un papel importante en la regulación de la función cardíaca. Son receptores acoplados a proteínas G que desencadenan una cascada de fosforilación proteica intracelular de proteínas como canales de calcio tipo L, receptores de rianodina, entre otros blancos. Estos efectos mejoran

la contractilidad cardíaca (inotropismo) y la relajación diastólica (lusitropismo).

Los BB son antagonistas de los RBA y se dividen en tres generaciones con base en sus propiedades farmacológicas. Los BB de primera generación (propranolol, sotalol) se unen, además, a los RBA tipo 2, que provoca la aparición de efectos adversos, como broncoconstricción y trastornos metabólicos. Los de segunda generación (atenolol, metoprolol, bisoprolol) son cardiosselectivos y dependientes de la dosis, mientras que los BB de tercera generación (nebivolol, carvedilol, labetalol) ejercen algunos beneficios adicionales relacionados con sus propiedades vasodilatadoras, la actividad simpaticomimética y los efectos antiarrítmicos.

El mecanismo detrás de la reducción de la presión arterial (PA) aún no se comprende por completo, aunque se estima que se produce debido al descenso tardío del tono vascular periférico.

Farmacocinética, farmacodinamia y efectos sistémicos del nebivolol

El nebivolol es un BB de tercera generación que provoca el bloqueo de RBA tipo 1 de alta selectividad y vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO). En cuanto a su farmacocinética, la dosis de 5 mg diarios por vía oral es absorbida a las 1.5 a 4 horas, independientemente de la ingesta de alimentos. Su biodisponibilidad varía entre 12% y 98% en la sangre, con una unión a albúmina del 98%. Tiene metabolismo hepático mediante glucuronidación y el sistema enzimático CYP2D6. Tiene una vida media de 11 a 40 horas.

Respecto de la farmacodinamia, el D-nebivolol antagoniza los RBA tipo 1 cardíacos, mientras que el L-nebivolol incrementa la biodisponibilidad del NO. También ejerce antagonismo sobre los RBA tipo 3, poco estudiados hasta el momento, pero que podrían relacionarse con la función cardíaca y el metabolismo.

Tabla 1. Potenciales efectos antihipertensivos de la administración de nebivolol.

↓ Disminución del efecto cronotrópico, lusitrópico e inotrópico
↓ Disminución de la liberación de renina
↓ Disminución del retorno venoso y la volemia
↓ Disminución de la resistencia periférica
↓ Disminución del tono vasomotor
↑ Aumento de la distensibilidad vascular
↓ Disminución de la liberación de noradrenalina
→ Menor respuesta de la presión arterial ante catecolaminas durante el ejercicio y el estrés
↓ Disminución de la actividad del sistema nervioso central
Reinicio de barorreceptores
Efecto ansiolítico

El NO ejerce un efecto vasodilatador mediado por la estimulación de la guanilato ciclasa soluble del músculo liso vascular. El nebivolol no solo aumenta la biodisponibilidad de este mediador, sino que además ejerce un efecto antioxidante. Estos dos mecanismos fisiológicos contribuyen a evitar la disfunción endotelial y la aparición de hipertensión esencial.

Algunos estudios demostraron que la PA central es un indicador de enfermedad cardiovascular superior a la PA braquial, mientras que la reducción de estos parámetros con los BB es subóptima en comparación con el efecto de otros antihipertensivos. Sin embargo, estos efectos se investigaron en BB de primera y segunda generación. El nebivolol ejerce una mejora significativa en la reducción de la PA central en comparación con los BB de generaciones previas.

Respecto del perfil metabólico, los BB tienden a provocar trastornos metabólicos y aumentar el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Este riesgo se demostró en metanálisis previos. Además, se halló que el antagonismo de RBA tipo 2 en el páncreas, el hígado y el músculo esquelético afecta la liberación de insulina, la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la captación de glucosa, además de aumento de peso, que empeora el perfil metabólico. En este sentido, el nebivolol no genera riesgos debido a su alta selectividad para los RBA tipo 1 y sus propiedades vasodilatadoras.

El nebivolol es un agente antihipertensivo con acción de larga duración, a diferencia de otros BB. Puede administrarse en una dosis diaria, sin ningún efecto negativo significativo si no se toma un día. El fármaco tampoco se asoció con fatiga durante el ejercicio físico, circunstancia observada con BB de generaciones previas. Por otro lado, el ejercicio no afectó las concentraciones plasmáticas de nebivolol.

Este fármaco tiene un perfil aceptable de eventos adversos y tolerabilidad. Los efectos adversos más frecuentes son mareos, parestesia, fatiga y cefaleas, aunque puede aparecer bradicardia y síndrome de Raynaud con la administración de dosis altas. Su alta selectividad por los RBA tipo 1 evita los efectos adversos asociados con el antagonismo de los RBA tipo 2, como broncoconstricción, asma inducida por fármacos y trastornos metabólicos. En estudios clínicos se ha demostrado que la incidencia de disfunción eréctil en pacientes tratados con nebivolol es un 2% menor en comparación con la población general.

Discusión y conclusión

Debido a los hallazgos de estudios clínicos y metanálisis de la disminución poco satisfactoria en los eventos cardiovasculares, el aumento del riesgo de presentar diabetes y la menor reducción en la PA, las asociaciones médicas especializadas relegaron a los BB como segunda o tercera opción de tratamiento de la hiper-

tensión. Sin embargo, los trabajos previos no tuvieron en cuenta los BB de tercera generación, como el nebivolol. En general, los estudios clínicos más recientes compararon la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad del nebivolol con otros BB. Se halló que este fármaco ejerce un efecto sobre la PA similar a otros agentes antihipertensivos sobre la PA medida en consultorio y en la monitorización ambulatoria. En este sentido, su eficacia fue equivalente a la de los bloqueantes del receptor de angiotensina 1 en combinación con hidroclorotiazida.

Otros estudios han demostrado la eficacia del nebivolol en combinación con valsartán. En este sentido, el nebivolol podría considerarse un tratamiento de primera línea en la terapia combinada.

Al comparar el nebivolol con el metoprolol en términos de la disfunción endotelial, se hallaron mejoras en la elasticidad de las arterias pequeñas, parámetro que se considera un marcador de función endotelial. Las mejoras que ejerce el nebivolol en este sentido parecen estar relacionadas con la liberación de NO local. En otros trabajos se comparó el efecto del nebivolol con el del metoprolol sobre la vasoconstricción inducida por la endotelina 1. Se halló que el nebivolol reduce significativamente la vasoconstricción. En la actualidad, la disfunción endotelial se considera uno de los factores de riesgo en la aparición de hipertensión esencial y otras enfermedades cardiovasculares.

Otros autores investigaron el efecto antitrombótico del nebivolol. El tratamiento crónico con este agente me-

joró los niveles plasmáticos del activador tisular del plasminógeno, en comparación con el metoprolol. Se considera que la mejora en la función endotelial que ejerce este fármaco afecta la trombogénesis, aunque el mecanismo aún no se conoce y requiere de más investigación.

En general, el nebivolol mostró ventajas respecto de otros BB, lo que lo torna un tratamiento satisfactorio en determinados subgrupos de pacientes hipertensos, como varones sexualmente activos, pacientes con deficiencia de NO y aquellos con comorbilidades, como diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

Según los investigadores, son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados para obtener información respecto de la eficacia a largo plazo de este fármaco. Se han realizado estudios que compararon el nebivolol con otros BB de primera y segunda generación y, en una muestra de más de 80 000 pacientes, se halló que el riesgo de internación debido a eventos cardiovasculares disminuyó significativamente.

En conclusión, el nebivolol es un BB de tercera generación indicado en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Tiene propiedades farmacológicas que le dan algunas ventajas respecto de otras moléculas de la misma familia, como mejoras en la disfunción endotelial, el perfil metabólico, la hemodinamia y el perfil de eventos adversos. Es necesario obtener más información clínica respecto de estos efectos en los pacientes.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up**

de **Bikdeli B, Madhavan M, Lip G y colaboradores**

integrantes de **Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, EE.UU.; University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido**

El artículo original, compuesto por 24 páginas, fue editado por

Journal of the American College of Cardiology
75(3):2950-2973, Jun 2020

Enfermedad Trombótica o Tromboembólica en la Pandemia por Enfermedad por Coronavirus 2019

Se analizó la patogénesis, la epidemiología, el tratamiento y los resultados clínicos en los pacientes con COVID-19 y trombosis venosa o arterial, enfermedad trombótica preexistente con COVID-19 o aquellos sin COVID-19 que necesitan prevención o atención por enfermedad trombótica durante la pandemia.

Introducción

La pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), provocada por coronavirus 2 asociado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés), tiene manifestaciones en múltiples órganos además del aparato respiratorio. Entre ellas, la COVID-19 causa manifestaciones cardiovasculares diversas, como la enfermedad trombótica y tromboembólica. Los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) previa tienen mayor riesgo de eventos adversos por COVID-19, mientras que las personas sin antecedentes de ECV tienen riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares. La COVID-19 puede provocar o afectar la prevención y el tratamiento de la enfermedad trombótica y tromboembólica (en este artículo, se engloba como enfermedad trombótica) de diversas formas. En primer lugar, los efectos directos de la COVID-19 o los efectos indirectos secundarios a la enfermedad grave y la hipoxia pueden predisponer eventos trombóticos. Los informes preliminares indican que las alteraciones hemostáticas, como la coagulación intravascular diseminada, la respuesta inflamatoria grave, la enfermedad crítica y los factores tradicionales de riesgo subyacentes pueden predisponer a eventos trombóticos, similares a los

provocados por los brotes por coronavirus zoonóticos previos. En segundo lugar, las terapias en investigación para tratar la COVID-19 pueden desencadenar interacciones farmacológicas adversas con los agentes antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. En tercer lugar, las recomendaciones de cuarentena y de distanciamiento social pueden afectar de manera negativa la atención de los pacientes sin COVID-19 que presentan eventos trombóticos.

En este informe elaborado por un grupo colaborativo e internacional de médicos e investigadores, se analizó la patogénesis, la epidemiología, el tratamiento y los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 que presentan trombosis venosa o arterial, de aquellos con enfermedad trombótica preexistente con COVID-19 o de aquellos sin COVID-19, pero que necesitan prevención o atención de la enfermedad trombótica durante la pandemia.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline con la interfaz PubMed, hasta el 12 de abril de 2020. También, se revisaron los artículos de dos servidores de preimpresión. Las pruebas existentes que comprenden datos sobre las complicaciones trombóticas provinie-

ron principalmente de análisis retrospectivos pequeños. El presente documento representa una orientación general para la atención del paciente con trombosis y la administración de terapia antitrombótica. Se implementó el método Delphi para proporcionar una guía basada en el consenso.

Patogénesis y transmisión

El SARS-CoV2 es un coronavirus de ARN de cadena única, que ingresa a las células humanas principalmente por su unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en gran medida en las células alveolares en los pulmones, los miocitos cardíacos y el endotelio vascular, entre otras células. Este virus se transmite principalmente por la inhalación de las partículas virales que ingresan al tracto respiratorio, mientras que, según el tipo de superficie, puede permanecer durante 24 a 72 horas.

Los síntomas iniciales de COVID-19 se superponen con otros síndromes virales y comprenden fiebre, fatiga, cefaleas, tos, dificultad para respirar, diarrea y mialgias, pero puede provocar enfermedad grave, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de enfermedad respiratoria aguda (SERA), el compromiso de múltiples órganos y el shock.

Las alteraciones en los análisis de laboratorio encontradas frecuentemente en pacientes con COVID-19 comprenden linfopenia, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa y marcadores inflamatorios, como proteína C-reactiva, dímero D, ferritina e interleuquina-6. Estos últimos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante.

Las anomalías hemostáticas compatibles con COVID-19 comprenden trombocitopenia leve y aumento de los niveles de dímero D, que se asocian con mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte. La gravedad de la enfermedad se vinculó con la prolongación del tiempo de protrombina, el rango internacional normalizado (RIN) y el tiempo de trombina y, de manera variable, con una tendencia hacia el acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina activada. Estos cambios hemostáticos indican algunas formas de coagulopatía que pueden predisponer a eventos tromboticos. Sin embargo, se desconoce si estos cambios hemostáticos son un efecto específico de SARS-CoV-2 o la consecuencia de una tormenta de citoquinas que precipita la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como se observa con otras enfermedades virales.

Aún se desconoce si los cambios hemostáticos en la COVID-19 se relacionan con disfunción hepática o si los anticuerpos antifosfolípidicos cumplen un papel principal en la fisiopatología de la trombosis asociada con COVID-19.

COVID-19, marcadores de lesión miocárdica y enfermedad trombótica

En diversos estudios se halló que el aumento en los niveles de troponina se asoció con resultados clínicos desfavorables en pacientes con COVID-19. Los diagnósticos diferenciales del aumento de los niveles de troponina en la COVID-19 son múltiples, tales como lesión miocárdica inespecífica, alteración en la función renal, miocarditis, embolismo pulmonar (EP) e infartos de miocardio tipo I y II.

Terapias en investigación para COVID-19 y consideraciones para la enfermedad trombótica

En el tratamiento de la COVID-19 se están probando diversos fármacos, especialmente en la enfermedad grave. Algunos de estos medicamentos presentan interacciones de importancia clínica con los agentes antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, como el bevacizumab, el fingolimod y la hidroxiquina.

Tratamientos en investigación en COVID-19 y agentes antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes

Diversos fármacos evaluados para el tratamiento de la COVID-19 pueden tener interacciones con agentes antiagregantes plaquetarios como lopinavir/ritonavir y remdesivir, administrados por vía oral. La combinación de lopinavir/ritonavir también tiene el potencial de influir sobre la elección y la dosificación de diversos anticoagulantes.

No se documentaron interacciones farmacológicas graves entre las terapias en investigación para COVID-19 y los anticoagulantes para administración parenteral.

COVID-19 y tromboembolismo venoso Estratificación de riesgo y profilaxis hospitalaria

De forma similar a otros pacientes internados por enfermedades agudas, en aquellos hospitalizados por COVID-19 debe realizarse la estratificación de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Al respecto, los pacientes internados por COVID-19 e insuficiencia respiratoria o comorbilidades (cáncer activo o insuficiencia cardíaca), aquellos postrados en cama y los que requieren cuidados intensivos deben recibir profilaxis farmacológica para el TEV, a menos que existan contraindicaciones. La elección de los fármacos y las dosis deben basarse en las recomendaciones de las normas disponibles. L

a Organización Mundial de la Salud recomienda el tratamiento diario con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada subcutánea (HnF) dos veces al día como profilaxis. Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, debe considerarse la profilaxis mecánica del TEV (compresión neumática

intermitente) en pacientes inmovilizados. El régimen de dosificación con HBPM una vez al día ofrece ventajas sobre la HnF para reducir el uso de equipo de protección personal y la exposición de los trabajadores de la salud.

El riesgo de TEV aumenta durante el embarazo y el posparto. Si bien los datos son limitados, las embarazadas internadas por COVID-19 tienen mayor riesgo de TEV. En estos casos, se recomienda evaluar el riesgo de TEV y considerar la trombotoprofilaxis farmacológica, especialmente si hay otros factores de riesgo de TEV.

Profilaxis de TEV extendida (después del alta)

Después del alta hospitalaria por enfermedades agudas, la profilaxis extendida con HBPM o anticoagulantes orales directos (ACOD) pueden reducir el riesgo de TEV, pero aumentar los eventos hemorrágicos. Si bien no existen datos específicos para COVID-19, se recomienda utilizar una estratificación individualizada del riesgo para trombosis y riesgo hemorrágico, seguida de la consideración de profilaxis extendida (por hasta 45 días) para pacientes con riesgo elevado de TEV (movilidad reducida, comorbilidades, como cáncer activo, y aumento en más de 2 veces en los niveles del dímero D) y bajo riesgo de sangrado.

El papel de la trombotoprofilaxis en pacientes en cuarentena por COVID-19 leve, pero con comorbilidades graves, o para aquellos sin COVID-19, pero que redujeron su actividad debido a la cuarentena, es incierto. En estos individuos se debe recomendar que se mantengan activos en casa. En ausencia de datos de alta calidad, la profilaxis farmacológica debe reservarse para los pacientes con mayor riesgo, como aquellos con movilidad limitada y antecedentes de TEV o cáncer activo.

Diagnóstico de TEV en pacientes con COVID-19

Los niveles elevados de dímero D son un hallazgo común en pacientes con COVID-19 y, actualmente, en ausencia de manifestaciones clínicas, no se justifican las evaluaciones de rutina para la detección de TEV agudo.

Debe presumirse el diagnóstico de TEV en caso de síntomas característicos de trombosis venosa profunda (TVP), hipoxemia desproporcionada con respecto a la enfermedad respiratoria o disfunción aguda del ventrículo derecho sin explicación.

En los pacientes con COVID-19, el diagnóstico se torna dificultoso debido a que no es posible realizar los estudios por imágenes utilizados habitualmente para diagnosticar TVP o EP, debido al riesgo de contagio de la infección a otros pacientes o a los trabajadores de la salud y, potencialmente, por la inestabilidad del paciente. Además, es difícil realizar estudios por imágenes en los pacientes con SERA grave que requieren posición prona. No es posible detectar EP debido a la

enfermedad grave y la posición prona, que también dificulta la realización de la ecografía de miembros inferiores. En este contexto, el deterioro de la función ventricular derecha puede ser un hallazgo crítico, que justifique las investigaciones diagnósticas y la terapia del EP.

Papel de la anticoagulación terapéutica empírica sin diagnóstico de TEV

Algunos médicos utilizan dosis intermedias o terapéuticas de anticoagulantes por vía parenteral de rutina, como profilaxis, en los pacientes con COVID-19, con el fin de evitar la trombosis microvascular, aunque los datos disponibles son escasos. Se desconoce la dosis óptima en pacientes con COVID-19 grave. La mayoría de los miembros del comité del presente estudio consideran la anticoagulación como profilaxis, aunque una minoría establece la utilización de dosis intermedias o terapéuticas.

TEV

Pocos estudios publicados describieron la aparición de TEV en pacientes con COVID-19. Aún se desconoce si en pacientes con COVID-19 grave el TEV se ha subdiagnosticado. En pacientes con COVID-19, el SERA es, *per se*, una etiología potencial para la vasoconstricción pulmonar hipóxica, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia ventricular derecha. La aparición de EP puede ser irrecuperable.

Terapia clínica para el TEV

La anticoagulación terapéutica es la base del tratamiento del TEV. La selección del agente requiere considerar las comorbilidades, como la insuficiencia renal o hepática, la trombocitopenia y la función del tracto gastrointestinal; no obstante, es posible que haya modificaciones durante la internación hasta el momento del alta. En muchos pacientes internados con TEV se prefiere la anticoagulación por vía parenteral con HnF, por ejemplo, ya que puede interrumpirse temporalmente. No se describieron interacciones farmacológicas con las terapias en investigación para COVID-19. Para los pacientes en condiciones de alta se prefieren los ACOD o la HBPM para limitar el contacto con los servicios de atención médica, requerido para el control del RIN para los antagonistas de la vitamina K.

COVID-19 y terapias intervencionistas para el TEV

El uso de terapias dirigidas por catéter durante la pandemia actual por COVID-19 debe limitarse a las situaciones graves y evitarse el uso indiscriminado de los filtros en la vena cava inferior. Puede considerarse la colocación de un filtro en la vena cava inferior en el EP recurrente a pesar de la anticoagulación óptima o el TEV clínicamente grave en el contexto de contraindicaciones absolutas para la anticoagulación. Después

	Bajo riesgo de COVID-19	Alto riesgo de COVID-19
Alto riesgo para SCA o TEV	<p>Para SCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMDN según el algoritmo de SCA • Angiografía de urgencia o de emergencia e intervención • Considerar la necesidad y la seguridad del apoyo hemodinámico y la monitorización <p>Para TEV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anticoagulante • Con síntomas recurrentes o deterioro, considerar la trombólisis sistémica o, potencialmente, la terapia dirigida por catéter como una alternativa • Considerar la necesidad y la seguridad del apoyo hemodinámico y la monitorización 	<p>Para SCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMDN según el algoritmo de SCA • Considerar ETT de emergencia • Angiografía de urgencia o de emergencia e intervención contra fibrinólisis sistémica • Considerar la necesidad y la seguridad del apoyo hemodinámico y la monitorización en pacientes determinados <p>Para TEV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anticoagulante • Considerar fibrinólisis sistémica • Terapias dirigidas por catéter o quirúrgicas en casos que no sean candidatos a fibrinólisis sistémica • Considerar la necesidad y la seguridad del apoyo hemodinámico y la monitorización
Riesgo bajo/intermedio para SCA o TEV	<p>Para SCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMDN según el algoritmo de SCA • Angiografía e intervención solamente si se observan síntomas recurrentes o persistentes o descompensación <p>Para TEV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anticoagulante • Terapias dirigidas por catéter o quirúrgica solo con síntomas recurrentes o persistentes o descompensación 	<p>Para SCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMDN según el algoritmo de SCA • Otras terapias reservadas solo para casos determinados, como aquellos con síntomas recurrentes o persistentes graves o descompensación <p>Para TEV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anticoagulante • Otras terapias reservadas solo para casos determinados, como aquellos con síntomas recurrentes o persistentes graves o descompensación

Figura 1. Estratificación del riesgo de síndromes coronarios agudos (SCA) y tromboembolismo venoso (TEV) con COVID-19.

Algoritmo propuesto para estratificar el riesgo de los pacientes según la gravedad del SCA, el TEV y las presentaciones de COVID-19.

*El SCA de alto riesgo se refiere a pacientes con inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular izquierda, alteración en el movimiento de la pared focal, empeoramiento o síntomas refractarios. El TEV de alto riesgo se refiere a pacientes con embolismo pulmonar, hemodinámicamente inestables, con signos de disfunción o dilatación del ventrículo derecho, empeoramiento o síntomas refractarios.

†COVID-19 de alto riesgo se refiere a pacientes con presunción elevada de diagnóstico o diagnóstico confirmado de COVID-19, incluso los individuos con alta carga viral, sintomáticos con tos/estornudos u otros síntomas respiratorios y en riesgo de requerir intubación y aerosolización de partículas virales.

‡El apoyo hemodinámico comprende una bomba de balón intraaórtico, un dispositivo de asistencia ventricular percutánea y oxigenación por membrana extracorpórea. La monitorización hemodinámica se refiere al catéter Swan-Ganz para la evaluación hemodinámica invasiva.

SCA, síndrome coronario agudo; TMDN, terapia médica dirigida por las normas; ETT, ecocardiograma transtorácico; TEV, tromboembolismo venoso.

de la colocación del filtro en la vena cava inferior se reanuda la anticoagulación lo antes posible, con dosis crecientes de forma gradual y vigilancia estrecha de la aparición de sangrado. Con respecto a las estrategias de reperfusión para el EP agudo, deben seguirse las recomendaciones actuales. La Figura 1 muestra un algoritmo para los tratamientos basados en el riesgo de TEV y la gravedad de la COVID-19.

La mayoría de los pacientes con TVP aguda sintomática, pueden tratarse en su hogar con anticoagulación. Pocos pacientes pueden requerir técnicas endovasculares agudas (fibrinólisis local o embolectomía), como aquellos con flegmasia o síntomas refractarios.

Conclusión

La COVID-19 puede predisponer a trombosis arterial y venosa. Las series iniciales indican la aparición frecuente de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19 grave. La estrategia preventiva óptima requiere más investigación. Deben considerarse las interacciones farmacológicas entre los agentes antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes con las terapias en investigación para la COVID-19. Por último, debe utilizarse la tecnología disponible de manera óptima para atender a los pacientes sin COVID-19 que presentan enfermedad trombótica durante la pandemia.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Choosing Among β -blockers in Heart Failure Patients According to β -receptors Location and Functions in the Cardiopulmonary System**

de
Sinagra G, Corrà U, Agostoni P y colaboradores

integrantes de
Ospedali Riuniti and University of Trieste, Trieste; Veruno Institute, Veruno; University of Milano, Milán, Italia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
Pharmacological Research 156:104785, Jun 2020

Elección de Beta Bloqueantes según la Fisiopatología Cardiopulmonar

El presente estudio propone un algoritmo para optimizar el tratamiento con beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca de acuerdo con la fisiopatología cardiopulmonar.

Introducción

Los beta bloqueantes (BB) se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, aunque no todos actúan de la misma manera ni tienen los mismos efectos a nivel pulmonar.

El objetivo de la presente revisión fue demostrar de qué manera se utilizan en la actualidad los diferentes BB aprobados para la IC y los criterios para su elección en la práctica clínica, que actualmente son limitados. Esta elección debe basarse en la noción precisa de la ubicación y las funciones de los receptores beta en sujetos sanos y con IC.

Eficacia de los BB en la IC

El uso de BB mejora el pronóstico en pacientes con IC. Según estudios previos, estos agentes reducen la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y la tasa de hospitalización en pacientes con IC. Además, el metoprolol previene el deterioro clínico en pacientes con IC no isquémica. La administración de BB reduce aproximadamente 30% la mortalidad cardiovascular en pacientes con IC, efecto que sería más pronunciado en aquellos con fracción de eyección (FE) < 40%; no obstante, la terapia con BB no reduce la mortalidad en pacientes con FE > 40%. El tratamiento inicial de la

IC puede realizarse en forma segura con bisoprolol. La eficacia del nebivolol es menor que la del resto de los BB, pero se indica particularmente en pacientes con IC mayores de 75 años. El efecto neutral de bucindolol en pacientes con IC se asocia con diferencias genómicas en la predicción de la respuesta del BB. Además, ejerce actividad intrínseca sustancialmente mayor que la del metoprolol y el carvedilol en el miocardio ventricular. En general, el efecto de los BB parece ser un efecto de clase, aunque todavía no se realizaron estudios exhaustivos que comparen de forma directa el efecto de los BB entre sí. A pesar de los resultados de un estudio previo, el carvedilol no parece superior al metoprolol para reducir la mortalidad por todas las causas. Los BB con actividad simpaticomimética intrínseca ejercen menos beneficios clínicos en pacientes con infarto de miocardio. La diferencia en la actividad intrínseca podría contribuir a las discrepancias en la regulación del adrenergico receptor beta y, posiblemente, a las diferencias en los resultados clínicos.

Los BB también ejercen efectos antiarrítmicos en pacientes con IC. El bisoprolol y el metoprolol son útiles en pacientes con fibrilación auricular (FA) junto con el sotalol, que tiene acción antiarrítmica específica tipo III. Sin embargo, el sotalol debe utilizarse con

precaución en la IC, ya que se asocia con aumento de la tasa de muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio previo. Los BB aún son el tratamiento de elección en pacientes con IC y FA concomitante, a pesar de que sus efectos se definen de manera menos clara que en la IC con ritmo sinusal (RS), con resultados contradictorios. Según los autores, se necesitan estudios adicionales que evalúen la utilidad pronóstica de los BB en pacientes con IC y FA. Además, durante el ejercicio, el comportamiento cardiovascular de los pacientes con IC y FA difiere en comparación con aquellos con IC con RS. Los BB son menos eficaces para reducir la frecuencia cardíaca, ya que actúan principalmente en el nodo auriculoventricular en lugar de en el nodo sinusal en pacientes en RS. El empleo de ivabradina permitió mejorar los resultados cardiovasculares. La magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca por parte de los BB con el agregado de ivabradina determinaría el efecto posterior.

Las comorbilidades afectan significativamente el pronóstico y dificultan el tratamiento del paciente con IC. Se estima que entre el 8% y el 52% de los pacientes con IC tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El uso de BB se recomienda en esta población, ya que mejora el pronóstico a largo plazo. En estudios previos se indicó que los BB cardioselectivos son seguros en pacientes con asma y EPOC. Las normas europeas para el tratamiento de la IC informan que los BB están contraindicados de manera relativa en pacientes con asma, pero deben utilizarse únicamente con estricta supervisión médica. No existen indicaciones claras acerca del uso clínico de BB cardioselectivos para el tratamiento de la IC en pacientes con asma. Los estudios recientes indican que, en pacientes con IC y EPOC, los BB cardioselectivos son mejor tolerados y eficaces que el carvediol. En pacientes con IC y EPOC se recomienda la utilización de BB cardioselectivos, en dosis bajas al inicio y monitorizando las vías aéreas, especialmente en pacientes ancianos.

Receptores beta e interacción corazón-pulmón

En pacientes con IC y EPOC se utilizan BB y beta estimulantes con efectos opuestos, pero deseables. La proximidad anatómica y fisiología determina que cualquier trastorno pulmonar afecta al corazón, y viceversa. En la IC y, particularmente, en la IC grave, con frecuencia se observan enfermedades pulmonares restrictivas y deterioro de la difusión de gases alveolares-capilares. En el sistema respiratorio predominan los receptores beta₂, localizados principalmente en las células alveolares, donde regulan la depuración del fluido alveolar. Los receptores beta₂ restantes se encuentran en las vías respiratorias y regulan el tono muscular liso. Además, la estimulación o el bloqueo

de los receptores beta modula la función pulmonar y la capacidad de difusión, la respuesta ventilatoria al ejercicio y la respuesta quimiorreceptora.

La reducción de la difusión de gas alveolar-capilar en la IC tiene diversos componentes, que incluyen cambios funcionales, anatómicos y los efectos del tratamiento farmacológico. En pacientes con IC que realizan ejercicio activo, la difusión total de gas generalmente está conservada, pero en la fase de recuperación disminuye la difusión capilar-alveolar.

Los pacientes con IC ventilan de forma ineficiente y necesitan ventilar más que los sujetos sanos para obtener la misma cantidad de oxígeno (VO₂). En la IC, la ventilación se caracteriza por la disminución del volumen corriente y el aumento de la frecuencia respiratoria durante el ejercicio. Se considera que la ventilación está controlada y regulada por los receptores beta. En la IC, la reducción de la distensibilidad pulmonar y el aumento progresivo de la capacidad residual funcional impide el aumento de la ventilación. La mejora de la función cardíaca y la consecuente reducción del exceso de fluidos pulmonares mejoran la mecánica pulmonar, pero no la difusión de gases alveolares-capilares. En la IC, la difusión de la membrana alveolar-capilar se altera principalmente debido a los cambios anatómicos en la membrana. Los tratamientos que afectan de manera directa la función de la membrana alveolar-capilar son los únicos que mejoran la capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDC_O) en la IC.

La estimulación de los receptores beta₂ facilita la eliminación de fluido alveolar. En estudios previos se indicó que estos receptores cumplen un papel clave en la resolución del edema alveolar. Además, la estimulación de este receptor ejerce efectos protectores sobre la función de la barrera alveolar-capilar.

También se ha observado que la estimulación de los receptores beta₂ alveolares mediante agonistas del receptor beta₂ específicos y no específicos incrementa la depuración del fluido alveolar. Además, el bloqueo del receptor beta₂, mediante BB, afecta la capacidad de difusión pulmonar en sujetos sanos, con algunas diferencias entre los BB selectivos y no selectivos. Las investigaciones previas respaldan el uso de BB no selectivos en caso de signos clínicos, radiológicos, o ambos, de acumulación de líquido pulmonar. En sujetos sanos, la inhalación preventiva de salmeterol reduce la incidencia de edema pulmonar asociado con la altura. Sin embargo, en un entorno normóxico, el tratamiento con BB disminuye la capacidad de ejercicio en individuos sanos. La capacidad de ejercicio a gran altitud en sujetos sanos está influenciada por el tipo de BB utilizado. Esto destaca la importancia de seleccionar el tipo de agente de acuerdo con la fisiopatología.

Los efectos farmacológicos de los BB en la IC se relacionan con el bloqueo de los receptores beta₁ y beta₂

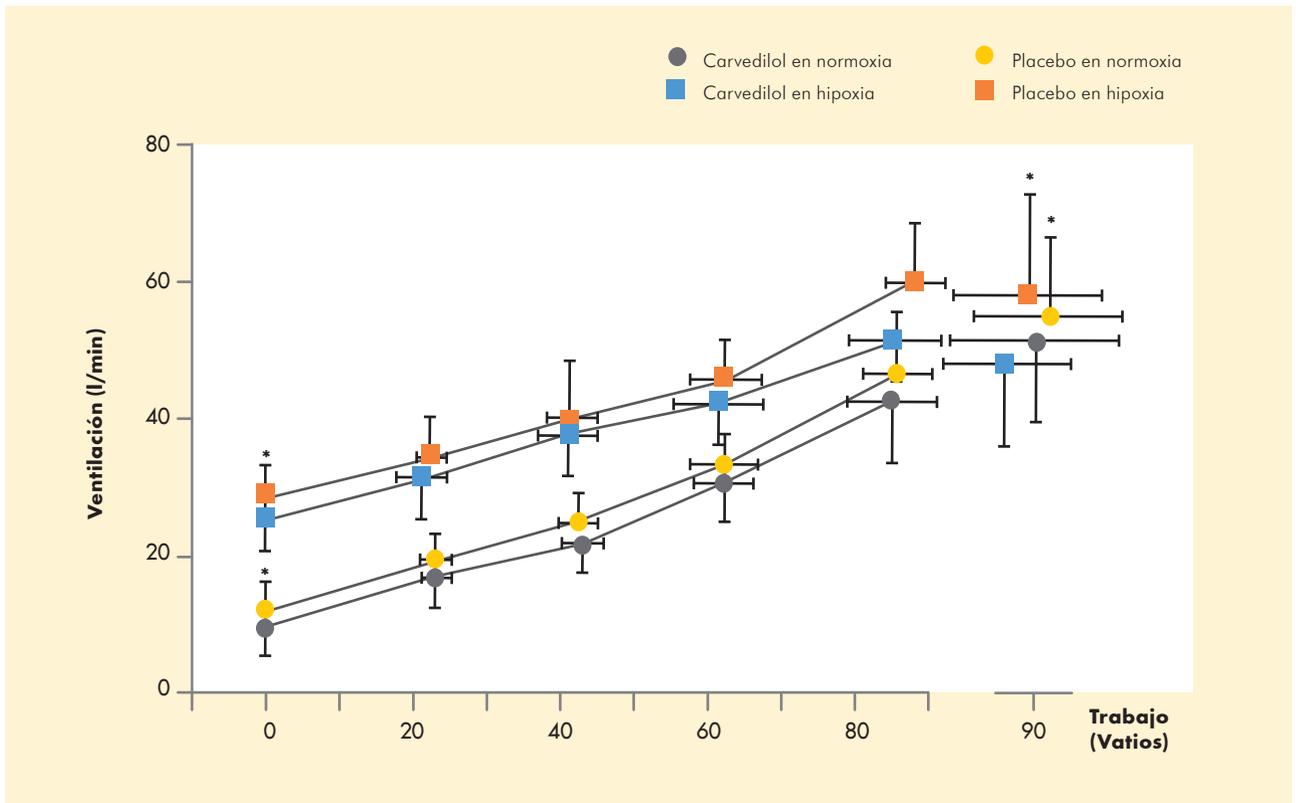


Figura 1. Ventilación en normoxia e hipoxia. Media de ventilación en diversos pasos de una prueba de ejercicio máximo en condiciones normóxicas e hipóxicas durante el tratamiento con carvedilol y placebo en 15 pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección. * p < 0.05.

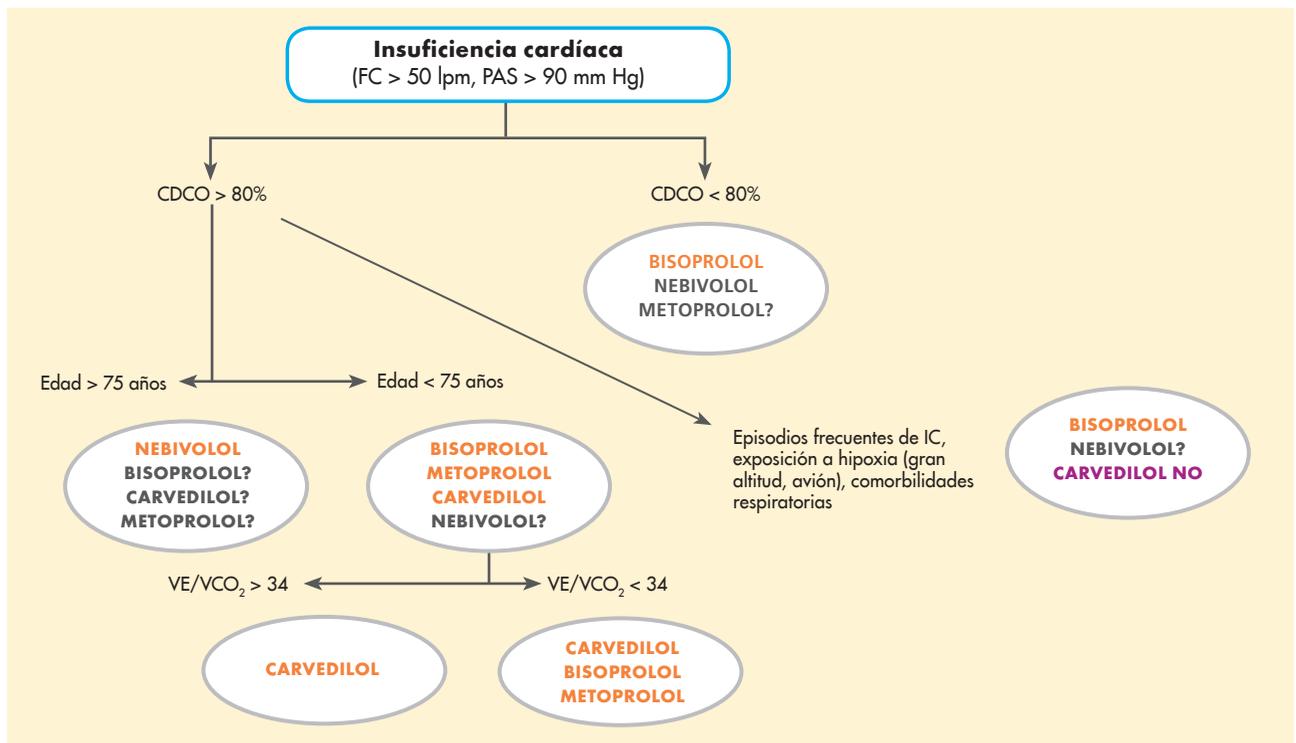


Figura 2. Diagrama de flujo del tratamiento optimizado con beta bloqueantes.

Sugerencia sobre estrategias de tratamiento con beta bloqueantes, basadas en datos fisiológicos. En anaranjado, la primera opción; en azul, la segunda opción, y en rojo, los beta bloqueantes no sugeridos.

FC, frecuencia cardíaca; PAS, presión arterial sistólica; CDCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; IC, insuficiencia cardíaca; VE/VCO₂, ventilación/producción de dióxido de carbono.

localizados en el miocardio y los vasos. En la IC, el bloqueo crónico de los receptores beta aumenta la contractilidad miocárdica. El efecto de los BB en la IC depende de su acción sobre el sistema cardiovascular y pulmonar. Estos agentes ejercen efectos nulos o no significativos sobre la mecánica pulmonar en la IC. El bloqueo de los receptores alveolares beta2 reduce la $CDCO$, principalmente debido a la difusión de la membrana. En pacientes con IC, el tratamiento con BB mejora la eficacia ventilatoria durante el ejercicio. El efecto de amortiguación sobre la hiperpnea del ejercicio no parece ser un efecto de clase de los BB, dado que solo se observó con el carvedilol.

Conclusiones

Se ha consensado que la IC debe tratarse con BB, aun en presencia de comorbilidades respiratorias, con la única excepción del asma grave. A pesar de esto, los pacientes con IC y EPOC no suelen recibir el

tratamiento correspondiente. Aún no está claro si la elección del BB de acuerdo con las características de los pacientes es útil. Los autores del presente estudio proponen un algoritmo para optimizar el tratamiento con BB considerando dos tipos: los bloqueantes beta1 selectivos y los bloqueantes beta1 y beta2. En caso de disminución de la $CDCO$, se prefiere un bloqueante beta1 selectivo, que también debe elegirse en pacientes con IC con $CDCO$ conservada, pero con EPOC grave concomitante, hipoxia o exposición programada a hipoxia. En pacientes con IC, la elección del BB debe basarse en la fisiopatología. El algoritmo propuesto en el presente estudio no se aplicó aún en entornos clínicos ni tuvo en cuenta numerosos factores que se ven afectados de manera diferente por los BB. Tampoco consideró el efecto que tienen estos fármacos sobre diversas comorbilidades presentes frecuentemente en pacientes con IC crónica, factores que deben tenerse en cuenta para elegir entre los agentes disponibles.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siicsalud.com

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó.

Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

"Bagó en Cardiología y Metabolismo" es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11723.