

### Resúmenes Destacados

#### Hipertensión Arterial en Pacientes de Edad Avanzada

IJN National Heart Institute, Malasia; Raja Isteri Pengiran Anak Saleha (RIPAS) Hospital, Begawan, Brunéi. Pág. 6

#### El Carvedilol en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada

University Hospital of Split; Public Health Institute of Split Dalmatia County; Split y otros centros participantes; Croacia. Pág. 10

#### Antagonistas de los Canales de Calcio de Acción Prolongada e Intermedia en la Hipertensión Arterial

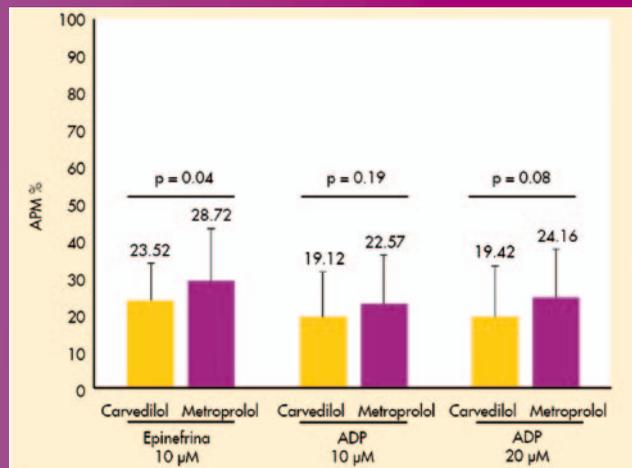
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.; University of Oslo, Oslo, Noruega; Fukuoka University, Fukuoka, Japón. Pág. 13

#### Tratamiento con Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida

Saint Louis University School of Medicine, St. Louis; Indiana University School of Medicine, Indianápolis y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 16

### Resumen Especial

## Efectos Plaquetarios de los Betabloqueantes en los Síndromes Coronarios Agudos



En los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stents, y tratados con terapia antiagregante plaquetaria dual con aspirina y ticagrelor, el carvedilol (un betabloqueante no selectivo) disminuye la reactividad plaquetaria residual.

Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Italia. Pág. 3

EL HOMBRE EVOLUCIONÓ CON EL TIEMPO,  
LOS BETABLOQUEANTES TAMBIÉN



**NEBIX**  
NEBIVOLOL

ÚLTIMA GENERACIÓN EN BETABLOQUEANTES

**Presentaciones:**

Nebix 5/10 mg:  
envases por 30 comprimidos

 **Bagó**

## Resumen Especial

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

**Effects of Carvedilol versus Metoprolol on Platelet Aggregation in Patients with Acute Coronary Syndrome: The PLATE-BLOCK Study**

de  
Ilardi F, Gargiulo G, Esposito G y colaboradores

integrantes de  
Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Italia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por  
**American Journal of Cardiology**  
122(1):6-11, Jul 2018

## Efectos Plaquetarios de los Betabloqueantes en los Síndromes Coronarios Agudos

En los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de *stents*, y tratados con terapia antiagregante plaquetaria dual con aspirina y ticagrelor, el carvedilol (un betabloqueante no selectivo) disminuye la reactividad plaquetaria residual, respecto del metoprolol (un betabloqueante selectivo).

### Introducción

La isquemia de miocardio se asocia con la hiperactividad del sistema nervioso simpático y niveles séricos altos de adrenalina y noradrenalina. En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), el tratamiento con betabloqueantes (BB) es importante para contrarrestar los efectos cardíacos de las catecolaminas. Por el momento, sin embargo, no existen recomendaciones para un BB en particular.

Las catecolaminas también afectan la agregación plaquetaria por diversos mecanismos, por ejemplo al acentuar el efecto agregante de otras sustancias, al influir sobre la respuesta a los antiagregantes plaquetarios y al interactuar de manera directa con los receptores adrenérgicos (especialmente alfa-2A) en la superficie de las plaquetas.

Los BB no selectivos disminuyen más los niveles séricos de las catecolaminas, en comparación con los BB selectivos. La lipofilicidad de estos agentes influye en la agregación plaquetaria. Por ejemplo, en un metanálisis reciente, los BB no selectivos lipofílicos redujeron más la agregación de las plaquetas respecto de los BB selectivos no lipofílicos. Cabe destacar, sin embargo, que los trabajos incluidos en ese metanálisis se rea-

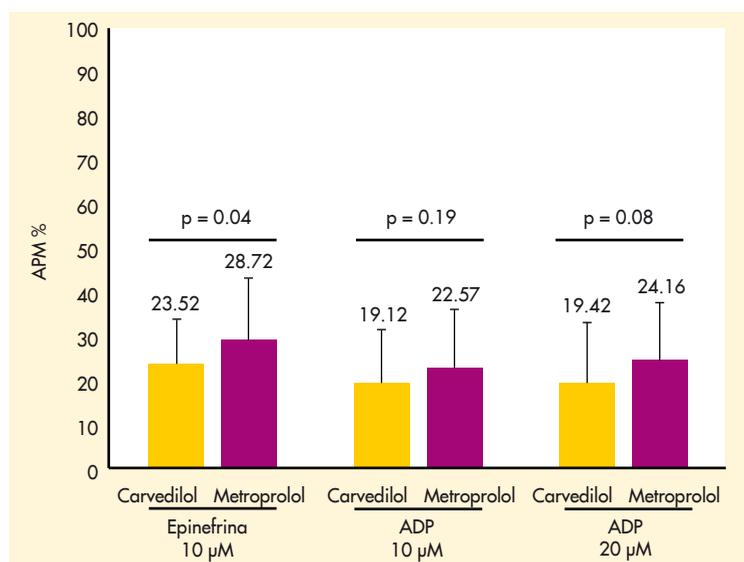
lizaron en las décadas de 1970 y 1980 y en ningún estudio se incluyeron pacientes con SCA tratados con la terapia antiagregante plaquetaria dual (TAPD) contemporánea.

El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos del carvedilol, un BB no selectivo, y el metoprolol, un BB selectivo, sobre la agregación de las plaquetas inducida por epinefrina y adenosina difosfato (ADP) en pacientes con SCA tratados con TAPD (aspirina más ticagrelor).

### Pacientes y métodos

El PLATE-BLOCK se llevó a cabo en un único centro y tuvo diseño abierto, prospectivo y aleatorizado. Se identificaron los pacientes internados por SCA en la Unidad Coronaria de la *Università degli Studi di Napoli Federico II*, tratados con ácido acetilsalicílico y ticagrelor y sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

Se registraron los eventos clínicos (mortalidad, infarto agudo de miocardio [IAM], trombosis del *stent*, accidente cerebrovascular [ACV] y episodios hemorrágicos, definidos según los criterios *Thrombolysis In Myocardial Infarction* [TIMI] y *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]) que se produjeron en el



**Figura 1.** Agregación Plaquetaria Máxima a los 30 Días del Síndrome Coronario Agudo, en relación con la Asignación al Tratamiento con Carvedilol o Metoprolol. APM, agregación plaquetaria máxima; ADP, adenosina difosfato.

transcurso de 30 días. Se tomaron muestras de sangre para valorar la función plaquetaria al inicio (en el transcurso de las 48 horas posteriores a la angiografía coronaria luego del diagnóstico de SCA) y a los 30 días; las determinaciones se efectuaron por la mañana, antes de la ingesta de ticagrelor; en los pacientes tratados con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, 18 a 24 horas después de completada la infusión, con la finalidad de evitar la interferencia de estos fármacos con los ensayos de agregación plaquetaria.

La agregación plaquetaria se determinó por transmisión de luz (TL), con agregómetro de dos canales, en presencia de epinefrina (10 µM) y ADP (10 y 20 µM), como estímulos para la agregación. Los resultados se expresan como porcentaje de la agregación plaquetaria máxima (APM).

El criterio principal de valoración fueron los efectos del metoprolol, respecto del carvedilol, luego de 30 días de tratamiento, sobre la agregación plaquetaria inducida por epinefrina en dosis de 10 µM, en pacientes con SCA tratados con TAPD.

La agregación plaquetaria inducida por ADP en ambas concentraciones y los eventos clínicos de isquemia y sangrado a los 30 días fueron criterios secundarios de valoración. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* de Student o de *chi* al cuadrado, según el caso.

## Resultados

Entre junio y diciembre de 2016, 111 pacientes con SCA reunieron los criterios de inclusión para el estudio y fueron asignados a tratamiento con metoprolol (n = 55) o carvedilol (n: 56). La muestra final para los análisis abarcó 100 enfermos (50 en cada grupo) de 57.3 ± 9.7 años en promedio, la mayoría fumadores y de sexo masculino. El 18% tenía diabetes y el 16%

refería antecedentes de IAM. En el momento de la internación, el 62% de los pacientes presentaba IAM con elevación del segmento ST; la fracción de eyección promedio del ventrículo izquierdo, valorada con ecografía transtorácica, fue cercana al 45%. Los enfermos estaban relativamente estables desde el punto de vista hemodinámico. En la mitad de los enfermos, la lesión involucrada se localizó en la coronaria descendente anterior izquierda y la tercera parte de los pacientes presentaba enfermedad de múltiples vasos. En la mayoría de los casos se realizó ICP con colocación de *stents*; luego del procedimiento presentaron flujo TIMI 3.

En la primera valoración, los resultados fueron similares en los dos grupos, con la inhibición esperada de la agregación plaquetaria asociada con la TAPD. A los 30 días, la APM fue significativamente más alta respecto de los registros basales, en los dos grupos y con todos los estímulos asociados con agregación. Los pacientes tratados con carvedilol tuvieron APM inducida por epinefrina en T30 significativamente más baja que la que se observó en el grupo de metoprolol (23.5 ± 10.2 respecto de 28.7 ± 14.3, p = 0.040; Figura 1). En los análisis secundarios en los cuales se evaluó la agregación plaquetaria inducida por ADP se observó una reducción con carvedilol, en comparación con metoprolol, y más pronunciada con las concentraciones más altas de ADP (ADP 10 µM 19.12 ± 12.40, respecto de 22.57 ± 13.59, p = 0.19; ADP 20 µM 19.42 ± 13.84 respecto de 24.16 ± 13.62, p = 0.088). Solo un paciente del grupo de metoprolol presentó reactividad plaquetaria alta residual (APM > 59% en los ensayos de estimulación con ADP). Ningún paciente falleció, presentó IAM ni debió ser sometido a procedimientos urgentes de revascularización. Dos pacientes tratados con carvedilol debieron

ser internados nuevamente en el transcurso de los 30 días de seguimiento, como consecuencia de insuficiencia cardíaca. Un paciente tratado con metoprolol presentó un episodio de sangrado asociado con hemorroides, el cual no motivó modificaciones en la terapia antiagregante plaquetaria. Ningún paciente presentó episodios de sangrado mayor.

## Discusión

Los BB inhiben la agregación de las plaquetas inducida por catecolaminas; sin embargo, no se dispone de información suficiente sobre el papel de BB específicos sobre la reactividad de las plaquetas, como tampoco para pacientes con SCA tratados con la TAPD que se utiliza en la actualidad, es decir, con aspirina y un nuevo inhibidor más fuerte de los receptores P2Y<sub>12</sub>. En el presente trabajo se evaluaron pacientes con SCA tratados con aspirina, ticagrelor y carvedilol (un BB no selectivo) o metoprolol (un BB beta-1 selectivo). El carvedilol redujo significativamente la agregación plaquetaria residual a los 30 días del evento, respecto del metoprolol. Sin duda, el hallazgo podría ser clínicamente muy relevante en la práctica diaria, en el momento de seleccionar el BB óptimo para los pacientes que presentan SCA.

Los BB inhiben de manera competitiva los efectos de las catecolaminas circulantes sobre el miocardio y disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno al reducir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad del miocardio. De manera independiente de los procedimientos de reperfusión que se realicen, los BB están indicados en todos los pacientes con SCA como prevención secundaria, ya que numerosos estudios demostraron los efectos beneficiosos de estos agentes. Los agentes beta-1 selectivos se eligen para reducir el riesgo de complicaciones pulmonares vinculadas con espasmo bronquial; sin embargo, por el momento no

se dispone de recomendaciones puntuales para cada agente en particular, motivo por el cual los resultados del presente estudio podrían ser de máxima ayuda. Es sabido que la administración precoz de BB luego del IAM se asocia con efectos favorables porque reduce la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el riesgo de arritmias, y mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo. Según los resultados de un metanálisis reciente y del presente estudio, los efectos protectores de los BB también serían atribuibles, al menos en parte, a su acción inhibitoria sobre la agregación plaquetaria. En situaciones asociadas con hiperactividad adrenérgica, como en el IAM y la angina de pecho, las catecolaminas acentúan la agregación de las plaquetas inducida por ADP y colágeno, posiblemente mediante la interacción con los receptores adrenérgicos alfa-2A. Sin embargo, los resultados en conjunto, en términos de los efectos de los BB sobre la reactividad plaquetaria, indican que estos efectos solo se explican parcialmente por la acción de los distintos fármacos sobre los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos; los mecanismos indirectos también tendrían una participación importante.

## Conclusión

Los resultados del presente trabajo indicaron que en los pacientes con SCA tratados con TAPD contemporánea con aspirina y ticagrelor, el carvedilol (un BB no selectivo) se asocia con menor agregación plaquetaria residual en comparación con el metoprolol (un BB beta-1 selectivo). Las observaciones son particularmente relevantes en el contexto de la hiperactividad simpática en los SCA, y las asociaciones conocidas con la reactividad plaquetaria, los eventos tromboticos y los desenlaces a largo plazo. Se requieren más estudios para determinar si las diferencias observadas se traducen en beneficios clínicos sustanciales.

## Resumen Destacado

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

### **Management of Hypertension in Older People**

de  
**Win N, Teo S**

integrantes de  
**IJN National Heart Institute, Malasia; Raja Isteri Pengiran Anak Saleha (RIPAS) Hospital, Begawan, Brunéi**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Journal of the Hong Kong College of Cardiology** 25(1):1-8, Abr 2017

## Hipertensión Arterial en Pacientes de Edad Avanzada

La hipertensión arterial sistólica por encima de los 160 mm Hg se asocia con complicaciones cardíacas, renales y cerebrovasculares; en las personas de edad avanzada, el tratamiento de la hipertensión arterial mejora la evolución clínica cardiovascular. Los diuréticos del grupo de las tiazidas, los antagonistas de los canales de calcio y los bloqueantes de los receptores de angiotensina son los agentes de elección en estos enfermos.

### Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es particularmente difícil de controlar en los sujetos de edad avanzada y es común que estos enfermos no sean tratados correctamente. Aunque la situación ha mejorado entre 1988 y 2008 en los EE.UU., se estima que un porcentaje considerable de enfermos de 60 años o más permanece con HTA no controlada correctamente; las mismas observaciones han sido referidas en estudios de países con recursos bajos o intermedios.

La frecuencia de HTA y el riesgo de eventos cardiovasculares graves aumentan con la edad y con cada estadio de HTA. Por ejemplo, el *Framingham Heart Study* mostró, para los sujetos de 80 años o más, riesgos de 9.5%, 19.8%, 20.3% y 24.7% en los pacientes con presión arterial (PA) normal, pre-HTA, HTA en estadio 1 e HTA en estadio 2, respectivamente.

Desde la década del 80 se reconoce la importancia del tratamiento adecuado de la HTA en las personas de edad avanzada; en un estudio realizado con pacientes de 60 a 79 años, el tratamiento de la HTA, por lo general con atenolol y bendrofluazida, redujo el

riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). Asimismo, en el *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* (EWPHE), el tratamiento de la HTA con hidroclorotiazida y triamtireno en los pacientes de más de 60 años disminuyó el riesgo de mortalidad por causas cardíacas y tendió a reducir la mortalidad por ACV. Sin embargo, en los análisis por subgrupos de edad del EWPHE, los individuos de más de 80 años parecieron beneficiarse menos con el control adecuado de la PA.

En el *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension), los pacientes de 70 a 84 años tratados con betabloqueantes y diuréticos tuvieron índices más bajos de ACV, infarto agudo de miocardio (IAM), mortalidad por causas cardiovasculares, mortalidad por ACV y mortalidad por cualquier causa.

En el *Hypertension in Very Elderly Trial* (HYVET) se analizaron los efectos del tratamiento en pacientes de 80 años o más; la utilización de indapamida y perindopril según necesidad se asoció con reducción del riesgo de ACV y del índice de mortalidad por ACV, de insuficiencia cardíaca (IC) y de mortalidad

por cualquier causa o por causas cardiovasculares. Por lo tanto, la información en conjunto indica que la edad *per se* no constituye un motivo para no indicar el tratamiento apropiado de la HTA.

### Guías para el tratamiento de la HTA: la necesidad de terapia individualizada

Las guías más recientes para el tratamiento de la HTA son las del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* y el *Eight Joint National Committee*; las diferencias sutiles entre ellas reflejan la falta de certidumbre en relación con algunos aspectos del tratamiento. En todos los estudios se incluyeron enfermos ambulatorios de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada, de modo que las recomendaciones podrían no ser aplicables a sujetos de edad avanzada en mal estado general o los pacientes que presentan múltiples comorbilidades.

Todas las pautas consideran que en los enfermos con PA sistólica (PAS) por encima de los 160 mm Hg se debe indicar tratamiento antihipertensivo con la finalidad de lograr cifras de PA inferiores a 150 mm Hg. Sin embargo, en el *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*, los pacientes de 75 años o más con control estricto de la PA (< 120 mm Hg) tuvieron índices más bajos de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con los enfermos asignados a control convencional de la PA (< 140 mm Hg). Por el momento, los beneficios de la implementación de estas pautas en la práctica diaria siguen sin conocerse. Incluso así, el tratamiento se considera apropiado en los enfermos con PA mayor de 150/90 mm Hg. El objetivo de lograr el control estricto o convencional de la PA se basa en la tolerancia del paciente a los agentes antihipertensivos y la presencia de comorbilidades. El NICE establece niveles deseados en la monitorización ambulatoria de la PA o en la monitorización en el hogar de la PA de 135/85 mm Hg para los sujetos de menos de 80 años, y de 145/85 mm Hg en los enfermos de más de 80 años. En el presente artículo se propusieron pautas para el control de la PA, valorada por el profesional; las mediciones en otros ámbitos solo serían aplicables en los pacientes con diagnóstico presuntivo de HTA por guardapolvo blanco.

### Terapia no farmacológica: reducción de la ingesta de sal y disminución del peso corporal en los pacientes con obesidad

En un estudio con 47 enfermos de 60 a 78 años, la reducción en la ingesta de sal se asoció con disminuciones de la PA tanto en los sujetos normotensos como en los pacientes con HTA; los efectos fueron simila-

res a los que se obtienen con el uso de tiazidas. Los mismos resultados se obtuvieron en el *Trial of Non-Pharmacologic Interventions in the Elderly (TONE)*; sin embargo y a pesar de los efectos favorables de las intervenciones sobre las cifras de PA, los índices de eventos cardiovasculares no se redujeron.

La menor ingesta de sal y la pérdida de peso en las personas obesas mejora los valores de PA sin riesgo de efectos adversos asociados con las drogas antihipertensivas.

### Tratamiento farmacológico

En términos de los eventos cardiovasculares, ningún fármaco parece superior a otro. En el *International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)* se incluyeron pacientes de 50 años o más, que fueron asignados al tratamiento con verapamilo, un antagonista de los canales de calcio (ACC), o a terapia sin ACC (atenolol), más trandolapril más hidroclorotiazida según la necesidad. No se observaron diferencias entre los grupos en la disminución de la PA, la frecuencia de IAM, ACV y los índices de mortalidad o de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

En el *STOP-Hypertension-2*, los enfermos de 70 a 84 años con HTA fueron asignados al tratamiento con betabloqueantes y diuréticos (grupo de tratamiento activo del STOP-1), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ACC. Las reducciones de la PAS y la frecuencia de eventos cardiovasculares y efectos adversos vinculados con el tratamiento fueron similares en los tres grupos.

Por lo tanto, la disminución de la PA, y no el tipo de antihipertensivo, sería el principal objetivo para mejorar el desenlace de los enfermos. Cabe destacar que los fármacos que más se utilizan en los pacientes de edad avanzada con HTA son los diuréticos tiazídicos, los ACC y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA).

### Diuréticos tiazídicos

En un estudio del *Medical Research Council* se evaluaron pacientes de 65 a 74 años asignados al tratamiento con atenolol o diuréticos (hidroclorotiazida y amilorida) o a placebo. En el grupo de tratamiento activo se registró una disminución en la incidencia de ACV y eventos cardiovasculares; los beneficios, sin embargo, fueron más pronunciados en los enfermos que recibieron diuréticos.

En el estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*, los participantes de 60 años o más fueron asignados a placebo o a tratamiento antihipertensivo con clortalidona y atenolol. El tratamiento antihipertensivo durante casi cinco años se asoció con reducción del riesgo de ACV, de eventos cardiovasculares graves y de la mortalidad por cualquier causa. Los enfermos diabéticos no dependientes de insulina,

tratados con clortalidona también presentaron una reducción importante del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares graves, en comparación con los sujetos no diabéticos.

El *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) confirmó los beneficios asociados con el uso de diuréticos, en los enfermos de 55 años o más. En ese estudio, los enfermos fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con clortalidona, amlodipina o lisinopril. La incidencia de enfermedad coronaria y los índices de mortalidad por cualquier causa fueron similares en los tres grupos; sin embargo, el uso de amlodipina aumentó la frecuencia de IC, en tanto que la administración de lisinopril incrementó el riesgo de enfermedad cardiovascular, ACV e IC, respecto de la terapia con clortalidona.

En el HYVET se demostraron los beneficios de la terapia basada en indapamida en los sujetos de 80 años o más con HTA; los efectos favorables fueron similares en los pacientes en buen estado general y en los enfermos con compromiso de su estado general de salud. El inicio temprano de la terapia y el tratamiento prolongado serían particularmente beneficiosos en los pacientes de edad avanzada.

### **Antagonistas de los canales de calcio**

En el *Systolic Hypertension in Europe Trial* (SystEur), los enfermos de 60 años o más fueron asignados al tratamiento con nitrendipina (con enalapril e hidroclorotiazida según necesidad) o placebo. El tratamiento redujo el riesgo de ACV, y de todas las variables cardíacas y cardiovasculares de valoración; la mortalidad por causas cardiovasculares también tendió a reducirse.

En el *Systolic Hypertension in China Trial* (Syst-China) se aplicó el mismo diseño, pero en vez de enalapril se indicó captopril como terapia combinada con nitrendipina. El tratamiento antihipertensivo redujo la incidencia de ACV, la mortalidad por ACV, los eventos cardiovasculares, la mortalidad por causas cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa.

El uso de ACC genera preocupación en presencia de diabetes. Por lo tanto, en análisis *post hoc* se compararon enfermos diabéticos con aquellos sin diabetes. En el Syst-Eur, la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa fue más significativa en los pacientes diabéticos. En el Syst-China, los pacientes con diabetes tuvieron dos a tres veces más riesgo de eventos cardiovasculares en el grupo placebo, mientras que el tratamiento con nitrendipina redujo el exceso de riesgo a niveles no significativos.

En el *Felodipine Event Reduction* (FEVER) se comparó el riesgo de ACV y de eventos cardiovasculares en pacientes chinos de 50 a 79 años asignados a monote-

rapia con hidroclorotiazida y al agregado de felodipina o placebo. El agregado de felodipina disminuyó la PA en 4/2 mm Hg y se asoció con una reducción del riesgo de ACV, eventos cardiovasculares, IC y mortalidad por cualquier causa. El análisis por subgrupos del FEVER confirmó los beneficios del tratamiento con felodipina en los sujetos con HTA no complicada, en los enfermos con HTA de grado 1 y en los pacientes de edad avanzada. Debido a que los descensos en la PA serían clínicamente irrelevantes, los beneficios obtenidos parecen obedecer a efectos propios de los ACC, de manera independiente de la gravedad de la HTA.

### **Bloqueantes de los receptores de angiotensina II (BRA)**

En el *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) se analizaron los eventos cardíacos en enfermos de 50 años o más asignados a tratamiento con valsartán o amlodipina. Se registraron reducciones más importantes de la PA, sobre todo a principios del estudio, con la amlodipina; sin embargo, los índices de IAM, ACV y de mortalidad por cualquier causa fueron similares en los dos grupos. En el análisis del VALUE limitado a los sujetos que recibieron monoterapia, el valsartán se asoció con índices más bajos de IC y diabetes de inicio reciente. El beneficio sobre la IC fue más importante con la terapia prolongada, un fenómeno que sugiere un efecto verdadero del tratamiento.

En el *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) se analizaron pacientes de 55 a 80 años tratados con terapia basada en losartán o atenolol. En el grupo de losartán se observaron índices más bajos de IAM, ACV y mortalidad; la incidencia de diabetes también fue más baja en este grupo, de modo que el losartán ejercería efectos favorables independientes de la disminución de la PA.

El *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) evaluó los efectos del tratamiento con candesartán, respecto de placebo, en pacientes de 70 a 89 años; los enfermos también recibieron otros agentes antihipertensivos (esencialmente tiazidas) según su necesidad. El uso de candesartán se asoció con reducción de la frecuencia de ACV no fatales y tendió a disminuir la frecuencia de cualquier tipo de ACV. En el análisis limitado a los pacientes con HTA sistólica aislada (presente en alrededor de un tercio de los enfermos) no se observaron diferencias en la reducción de la PA, pero la disminución del riesgo de ACV fatal y no fatal se tornó significativa.

### **Otros agentes no recomendados como terapia de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada**

Los IECA y los BRA ejercerían beneficios similares en los sujetos jóvenes, pero la información para los IECA

en los sujetos de edad avanzada es menos precisa. En el *Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP2), los pacientes de 65 a 84 años fueron asignados a IECA o diuréticos. Aunque en los dos grupos se observaron disminuciones similares de la PA, los IECA disminuyeron la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad, pero solo en los hombres. En el ALLHAT, en cambio, los diuréticos superaron en eficacia a los IECA en términos de la IC y el ACV. Por lo tanto, los IECA no deberían usarse como agentes antihipertensivos de primera línea en las personas de edad avanzada.

En el ALLHAT, el tratamiento con doxazosina se asoció con riesgo más alto de ACV, eventos cardiovasculares e IC, respecto del uso de clortalidona. En consecuencia, el uso de alfabloqueantes no está recomendado

en los pacientes de edad avanzada con HTA. En el LIFE, el losartán fue superior al atenolol a pesar de que se lograron disminuciones similares de la PA en ambos grupos; sin embargo, los betabloqueantes no representan agentes de primera línea para el tratamiento de la HTA en este grupo de pacientes.

## Conclusión

Los pacientes ancianos con HTA deben ser tratados con fármacos antihipertensivos, sobre todo cuando la PAS es superior a los 160 mm Hg. La selección del fármaco se basa en el estado general del enfermo y las comorbilidades; las medidas generales siempre están indicadas. Los diuréticos del grupo de las tiazidas, los ACC y los BRA representan los agentes de elección en estos enfermos.

## Resumen Destacado

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

**Effects of Carvedilol Therapy in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Results from the Croatian Heart Failure (CRO-HF) Registry**

de Domagoi M, Branka J, Duska G y colaboradores

integrantes de University Hospital of Split; Public Health Institute of Split-Dalmatia County; Split y otros centros participantes; Croacia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Medicina Clínica (Barcelona) 1-7, Abr 2018**

## El Carvedilol en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada

En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, el uso de carvedilol a largo plazo se asociaría con índices más altos de supervivencia y con mejoras de la fracción de eyección y la clase funcional.

### Introducción

Aproximadamente la mitad de los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC) tiene IC con fracción de eyección (FE) preservada (ICFEp), con una prevalencia global del 40% al 75%. La ICFEp se asocia con morbilidad grave y mortalidad.

Según las guías de la *European Society of Cardiology*, ningún tratamiento disponible hasta la fecha mejora, de manera significativa, el pronóstico de estos pacientes. En cambio, en la IC con FE reducida (ICFEr), los factores de riesgo son conocidos y el tratamiento está bien establecido. En estudios recientes, los índices de internación por ICFEp han sido similares a los de los pacientes con ICFEr y los sujetos con ICFEp tienen igual riesgo de mortalidad luego del alta e índices altos, y similares, de nuevas internaciones respecto de los pacientes con IC. Aunque tradicionalmente se consideró que los enfermos con ICFEp tenían un pronóstico más favorable, los hallazgos más recientes sugieren índices de supervivencia igualmente bajos que los de los individuos con FE baja del ventrículo izquierdo (VI).

La hipertensión arterial contribuye de manera significativa en la aparición y progresión de la IC. Diversos estudios sugirieron que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, algunos beta-

bloqueantes (BB), los antagonistas de los receptores de angiotensina y las estatinas podrían ser de utilidad para reducir la mortalidad en los enfermos con ICFEp. Sin embargo, en un estudio, los BB no afectaron significativamente la evolución a largo plazo de estos enfermos.

El carvedilol es un BB no selectivo beta-1 y beta-2 y un bloqueante alfa-1, posiblemente útil en estos enfermos. De hecho, se observó que el fármaco evita o revierte parcialmente la dilatación progresiva del VI y permite la recuperación de la reserva diastólica.

El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos a largo plazo del carvedilol en pacientes caucásicos con ICFEp, en términos de los índices de supervivencia, la FE del VI (FEVI) y la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), para lo cual se utilizó la información proporcionada por el registro croata de IC (*Croatian heart failure [CRO-HF] registry*).

### Pacientes y métodos

Se evaluaron pacientes con IC internados en el *University Hospital of Split* entre 2005 y 2010 con diagnóstico de ICFEp, es decir, FEVI  $\geq$  40. Los pacientes del grupo de carvedilol fueron los que habían recibido el fármaco durante, al menos, 4 años. El grupo control estuvo

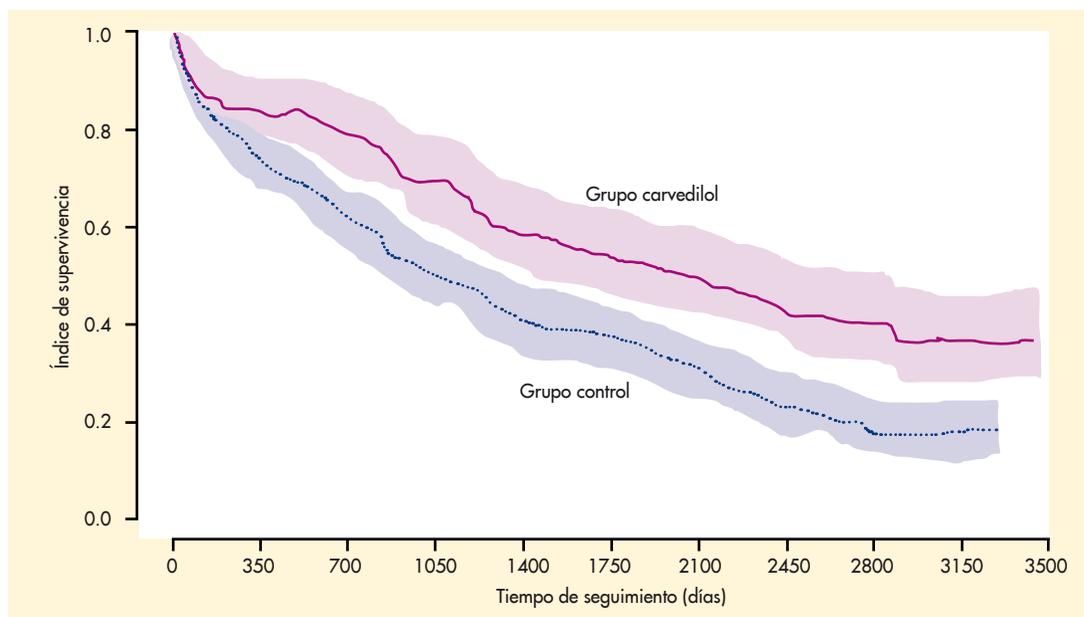


Figura 1. Índices de supervivencia global en el grupo de carvedilol y el grupo control.

integrado por sujetos que no habían sido tratados con ningún BB.

La IC se diagnosticó en función de los signos y síntomas característicos y los hallazgos radiográficos. Los pacientes con ICFEp presentaban FE  $\geq$  40%, según lo establecen las recomendaciones vigentes.

Se tuvieron en cuenta la presión arterial, los signos electrocardiográficos y en el ecocardiograma con Doppler y los resultados en los estudios de laboratorio. Se compararon los índices de supervivencia global, la FEVI, la clase de la NYHA, la presión arterial sistólica y la diastólica y la frecuencia cardíaca entre los enfermos tratados con carvedilol y los pacientes que no recibían BB.

En el período de estudio, 1445 pacientes fueron internados en la institución por IC; 413 tenían FEVI  $\geq$  40 (ICFEp). Ciento trece enfermos de este grupo utilizaban carvedilol, 95 recibían otros BB (bisoprolol,  $n = 59$ ; atenolol,  $n = 4$ ; propanolol,  $n = 4$  y otros BB,  $n = 28$ ), mientras que 205 no recibían ningún BB (204 integraron el grupo control).

Mediante entrevistas con los pacientes se obtuvo información sobre las características demográficas, el tabaquismo, los antecedentes de ataque cardíaco, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y los fármacos utilizados. Mediante estudio ecocardiográfico y con Doppler se determinó la FEVI en porcentaje. Se consideraron los valores promedio de presión arterial. Se identificaron las comorbilidades y los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardíaca. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de glucosa, creatinina, colesterol total, sodio, potasio, proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible, fragmento N-terminal del pro péptido natriurético B y hemoglobina. Las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado.

La FEVI se analizó con modelos de varianza (ANOVA) y pruebas *post hoc* de Bonferroni. Los índices de supervivencia se analizaron con curvas de Kaplan-Meier y pruebas de orden logarítmico.

## Resultados

No se registraron diferencias en las características basales entre los grupos. Se comprobaron diferencias importantes entre los grupos en los índices de supervivencia (Figura 1) (*chi* al cuadrado = 14.1,  $p < 0.001$ ). Un total de 43 y 40 de los 317 pacientes incorporados en el estudio (38.1% del grupo de carvedilol y 19.6% del grupo control) sobrevivió. No se observaron diferencias significativas en los índices de mortalidad en relación con la causa (*chi* al cuadrado = 2.371,  $p = 0.668$ ). Tampoco se encontraron diferencias en los índices de mortalidad asociados con IAM, enfermedad cardíaca isquémica u otras causas de mortalidad cardiovascular (*chi* al cuadrado = 0.027,  $p = 0.869$ ; *chi* al cuadrado = 0,  $p = 1$ ; *chi* al cuadrado = 0.762,  $p = 0.383$ ). No se observaron diferencias en los índices de mortalidad atribuibles a infarto cerebrovascular u otras causas (*chi* al cuadrado = 1.891,  $p = 0.169$ ; *chi* al cuadrado = 0.029,  $p = 0.865$ ).

Sesenta y seis pacientes fueron evaluados durante el seguimiento: 35 en el grupo de carvedilol y 31 en el grupo control. La edad promedio fue de  $77 \pm 10.1$  años y 33 (50%) eran de sexo masculino. El seguimiento promedio fue de  $3047.4 \pm 273.1$  días.

El 10.6% de los pacientes fumó durante el período de observación; 25 pacientes (37.9%) tenían diabetes mellitus y 61 (92.4%) presentaban hipertensión arterial. El 36.4% ( $n = 24$ ) había tenido un evento cardíaco y el 42.4% ( $n = 28$ ) refería antecedentes familiares de enfermedades cardíacas. No se observaron diferen-

cias en las características basales, los resultados de laboratorio o los fármacos utilizados durante el seguimiento; la única excepción fueron los niveles séricos de sodio ( $\chi^2$  al cuadrado = 6.983,  $p = 0.01$ ).

Se observaron diferencias significativas en la FE entre las mediciones basales y durante el seguimiento ( $F = 12.64$ ,  $p < 0.001$ ). Se registró una diferencia significativa entre los grupos en el cambio de la FE entre las dos determinaciones. En la segunda valoración, los pacientes del grupo de carvedilol presentaron valores más altos (FE1 =  $55.1 \pm 9.5$ ; FE2 =  $59.6 \pm 8.9$ ), mientras que en el grupo control se observaron niveles más bajos en la segunda determinación, respecto de la primera (FE1 =  $57.9 \pm 10.1$ ; FE2 =  $49.7 \pm 8.1$ ), con interacción significativa entre el efecto y la imagen ( $F = 148.04$ ,  $p < 0.001$ ). Los análisis *post hoc* no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al inicio ( $p = 0.598$ ).

Se encontraron diferencias entre las mediciones basales y del seguimiento ( $p < 0.001$ ) en el grupo de carvedilol, como también en el grupo control ( $p < 0.001$ ), con diferencias sustanciales entre ambos grupos ( $p < 0.001$ ) en el seguimiento. También se observaron diferencias significativas en la clase funcional de la NYHA entre los grupos y los dos momentos de valoración ( $\chi^2$  al cuadrado = 29.768,  $p < 0.001$ ). Los análisis *post hoc* no mostraron diferencias entre los grupos en la clase NYHA al inicio. Sin embargo, los análisis *post hoc* revelaron diferencias sustanciales en el grupo de carvedilol al inicio y en la valoración del seguimiento ( $p < 0.05$ ). También se registraron diferencias significativas entre los grupos en la valoración del seguimiento ( $p < 0.05$ ).

## Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que los enfermos con ICfEp tratados con carvedilol tuvieron

índices más altos de supervivencia, en comparación con los enfermos que no recibieron BB. Asimismo, los sujetos que recibieron carvedilol presentaron mejoras en la FE y en la clase funcional, respecto de los enfermos del grupo control, que presentaron declinaciones en ambos parámetros.

El abordaje terapéutico óptimo para los pacientes con ICfEp todavía no se conoce. Si bien en algunos análisis retrospectivos, la utilización de BB se asoció con índices más bajos de mortalidad por cualquier causa, los posibles beneficios deben ser confirmados en investigaciones a gran escala.

Por el momento se desconocen los efectos del carvedilol sobre la función diastólica; sin embargo, es sabido que la disfunción diastólica avanzada del VI, que se refleja en la dilatación de la aurícula izquierda, agrava el pronóstico de los enfermos con ICfEp.

En un estudio de Japón, el tratamiento con carvedilol se asoció con una reducción más importante de los eventos clínicos en pacientes con disfunción diastólica avanzada; el fármaco también indujo mejoras importantes del cociente E:A, el mejor indicador de la disfunción diastólica en los pacientes con ICfEp.

En el presente estudio, el tratamiento prolongado con carvedilol se asoció con índices más altos de supervivencia y con mejoras significativas de la FEVI y de la clase de la NYHA, respecto del grupo de pacientes que no recibió carvedilol ni otros BB.

Debido a que no se analizaron las dosis diarias promedio de carvedilol y a la no consideración de otros parámetros en la ecocardiografía se requieren estudios adicionales, preferentemente multicéntricos, para establecer conclusiones firmes al respecto.

## Resumen Destacado

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

**Effects of Long- and Intermediate-Acting Dihydropyridine Calcium Channel Blockers in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Prospective, Randomized, Actively Controlled Trials**

de Sandip C, Yangchen S, Hisatomi A y colaboradores

integrantes de Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.; University of Oslo, Oslo, Noruega; Fukuoka University, Fukuoka, Japón y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics** 1-13, Ene 2018

## Antagonistas de los Canales de Calcio de Acción Prolongada e Intermedia en la Hipertensión Arterial

Los resultados de la revisión sistemática y metanálisis de 18 estudios prospectivos y aleatorizados sugirieron que la amlodipina se asocia con mayor protección contra las complicaciones graves de la hipertensión arterial, en comparación con los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos de acción intermedia.

### Introducción

Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) son nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), en tanto que los betabloqueantes (BB) y los diuréticos representan la terapia antihipertensiva convencional. Los estudios más recientes sugirieron que las principales clases de drogas antihipertensivas, incluidos los BCC, ejercen beneficios adicionales, no relacionados con la disminución de la presión arterial (PA), los cuales explicarían las diferencias en los desenlaces clínicos específicos de los enfermos tratados con distintos agentes. Por ejemplo, diversos estudios sugirieron que los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) podrían aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en los enfermos con HTA, en tanto que los BCC podrían incrementar el riesgo de IAM e insuficiencia cardíaca (IC).

Los BCC se clasifican en función de la estructura química y la selectividad vascular y cardíaca. Los BCC dihidropiridínicos (BCCd) tienen elevada selectividad vascular y son usados esencialmente para el trata-

miento de la HTA. Las tres subclases estructurales de BCC se dividen, además, en tres generaciones, según las propiedades terapéuticas, como el comienzo del efecto, y la duración del mismo, determinados sobre todo por la vida media.

Los fármacos con vida media más corta ejercen efectos más rápidos que pueden asociarse con activación neurohormonal, y efecto más breve, el cual puede motivar el control inadecuado de la PA durante las 24 horas, como también efectos inotrópicos y dromotrópicos negativos. Por lo tanto, y como consecuencia de los posibles efectos adversos, los BCCd de primera generación no están aprobados para el tratamiento de la HTA. La seguridad y la eficacia de estos agentes deben tenerse muy en cuenta antes de su prescripción. La amlodipina es un BCCd de tercera generación, de acción prolongada (AP), con una vida media de eliminación de 35 a 50 horas; es una de las drogas más usadas de esta clase. En cambio, para los BCCd de acción intermedia (BCCd-AI), con vida media de 6 a 24 horas, de segunda generación, los resultados en la HTA, en relación con la incidencia de eventos

cardiovasculares, han sido menos concluyentes. Según los hallazgos de metanálisis previos, los BCC superan al placebo en la prevención de complicaciones graves en los sujetos con HTA; sin embargo, los efectos en términos de la prevención de IAM, accidente cerebrovascular (ACV) e IC respecto de otros antihipertensivos no fueron homogéneos, tal vez como consecuencia de las diferencias entre los BCCd y los BCC no dihidropiridínicos, o entre los BCCd-AI y los BCCd-AP. En este escenario, el objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue analizar las posibles diferencias terapéuticas entre la amlodipina (un BCCd-AP) y los BCCd-AI en pacientes con HTA, en términos de la protección contra eventos cardiovasculares.

## Métodos

Los artículos publicados en inglés, hasta 2018, se identificaron mediante una búsqueda en PubMed. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados (ECA) de diseño prospectivo en los cuales se evaluaron pacientes de 18 años o más de ambos sexos con PA sistólica (PAS) de 140 mm Hg o más, y PA diastólica (PAD) de 90 mm Hg o más, o en tratamiento con drogas antihipertensivas. En los estudios se debían comparar BCCd-AI y BCCd-AP, respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa, con BB, diuréticos, (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) IECA o BRA.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad por eventos cardiovasculares, la IC, el IAM y el ACV. Se tuvo en cuenta el sesgo de publicación de los estudios, según las pautas *Cochrane Collaboration*.

El análisis conjunto de los datos se efectuó con métodos de Mantel-Haenszel y modelos de efectos aleatorios con ponderación por la inversa de la varianza. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico  $I^2$  (valores significativos > 50%). Los resultados se presentan como riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El sesgo de publicación se determinó con pruebas de Begg y Mazumdar y de Egger y por medio de la visualización de gráficos en embudo. Los valores de  $p$  iguales o inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Se identificaron 10 505 estudios, 18 de los cuales ( $n = 80\,483$  pacientes) fueron aptos para el metanálisis. La edad promedio de los participantes fue de 55.2 años y el 66.2% era de sexo masculino. El seguimiento tuvo una duración promedio de 51.4 meses.

### Mortalidad por cualquier causa

No se observaron efectos significativos para la mortalidad por cualquier causa para los BCCd-AP (RR = 0.96;

IC 95%: 0.91 a 1.01;  $p = 0.1$ ) o para los BCCd-AI (RR = 1.0; IC 95%: 0.92 a 1.09;  $p = 0.94$ ), respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa.

### Mortalidad por causas cardiovasculares

No se encontraron efectos significativos sobre la mortalidad cardiovascular para los BCCd-AP (RR = 0.99; IC 95%: 0.92 a 1.07;  $p = 0.8$ ) o los BCCd-AI (RR = 0.99; IC 95%: 0.87 a 1.14;  $p = 0.92$ ), respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa.

### Insuficiencia cardíaca

Los BCCd-AP se asociaron con un riesgo 24% más alto de IC (RR = 1.25; IC 95%: 1.05 a 1.49;  $p = 0.019$ ), mientras que los BCCd-AI también aumentaron en 24% el riesgo de IC (RR = 1.25; IC 95%: 1.06 a 1.47;  $p = 0.005$ ). Se comprobó heterogeneidad importante para los BCCd-AP, respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa ( $I^2 = 60.4\%$ ;  $p = 0.027$ ).

### Accidente cerebrovascular

El tratamiento con BCCd-AP se asoció con protección significativa contra el ACV (RR = 0.83; IC 95%: 0.72 a 0.97;  $p = 0.009$ ); en cambio, no se observaron beneficios importantes con los BCCd-AI (RR = 1.04; IC 95%: 0.89 a 1.22;  $p = 0.58$ ), respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa.

### Infarto agudo de miocardio

Los BCCd-AP tendieron a ejercer protección (RR = 0.89; IC 95%: 0.77 a 1.04;  $p = 0.13$ ); en cambio, los BCCd-AI se asociaron con riesgo significativamente más alto de IAM (RR = 1.26; IC 95%: 1.05 a 1.51;  $p = 0.019$ ), respecto de la principal terapia antihipertensiva alternativa.

### Análisis por subgrupos según la clase de drogas como comparación

Los BB y los diuréticos se consideraron la terapia convencional, en tanto que los IECA y los BRA se analizaron conjuntamente como bloqueantes del SRA. Los resultados siguieron la misma dirección que la de los análisis principales.

Los BCCd-AI se asociaron con riesgo más alto de IC (RR = 1.30; IC 95%: 1.08 a 1.56;  $p = 0.005$ ) y de IAM (RR = 1.50; IC 95%: 1.01 a 2.22;  $p = 0.043$ ) respecto de los bloqueantes del SRA. En comparación con la terapia convencional, los BCCd-AI aumentaron, de manera no significativa, el riesgo de IC (RR = 1.27; IC 95%: 0.84 a 1.92;  $p = 0.25$ ). No se encontraron indicios que sugirieran sesgo de publicación para ninguna de las variables analizadas.

Los análisis de metarregresión de variables únicas sugirieron que los BCCd-AP se asocian con riesgo más bajo de IAM (B: -0.327, IC 95%: -0.530 a -0.123;  $p = 0.002$ ) y que tienden a reducir el riesgo de ACV (B: -0.203; IC 95%: -0.410 a 0.003;  $p = 0.054$ ), respecto de la principal terapia antihipertensiva alter-

Tabla 1. Resultados de los análisis por subgrupos por clase de droga de comparación.

Criterios de valoración	Grupo de comparación	BCCd-AI: RR (IC 95%), valor de p	I <sup>2</sup> , valor de p	BCCd-AP: RR (IC 95%), valor de p	I <sup>2</sup> , valor de p
Mortalidad por cualquier causa	Bloqueantes del SRA	0.96, (IC 95% 0.85-1.08), 0.48	0, 0.79	0.95, (IC 95% 0.89-1.02), 0.17	0, 0.67
	Terapia convencional	1.02, (IC 95% 0.93-1.13), 0.65	0, 0.58	0.95, (IC 95% 0.89-1.01), 0.09	0, 0.89
Mortalidad por causas CV	Bloqueantes del SRA	0.96, (IC 95% 0.81-1.14), 0.66	0, 0.39	0.96, (IC 95% 0.87-1.07), 0.47	0, 0.58
	Terapia convencional	1.00, (IC 95% 0.86-1.17), 0.98	0, 0.62	1.01, (IC 95% 0.91-1.11), 0.87	0, 0.73
Insuficiencia cardíaca	Bloqueantes del SRA	1.30, (IC 95% 1.08-1.56), 0.005	0, 0.86	1.25, (IC 95% 0.91-1.73), 0.17	64.4, 0.024
	Terapia convencional	1.27, (IC 95% 0.84-1.91), 0.25	40.6, 0.15	1.15, (IC 95% 0.66-1.98), 0.63	56.3, 0.13
Accidente cerebrovascular	Bloqueantes del SRA	1.12, (IC 95% 0.90-1.38), 0.31	33.4, 0.19	0.86, (IC 95% 0.68-1.08), 0.19	28.7, 0.21
	Terapia convencional	0.91, (IC 95% 0.79-1.05), 0.18	0, 0.71	0.94, (IC 95% 0.83-1.06), 0.30	0, 0.66
Infarto agudo de miocardio	Bloqueantes del SRA	1.50, (IC 95% 1.01-2.22), 0.043	61.7, 0.05	0.88, (IC 95% 0.68-1.14), 0.33	31.5, 0.2
	Terapia convencional	1.17, (IC 95% 0.99-1.38), 0.064	0, 0.96	0.93, (IC 95% 0.66-1.30), 0.68	20, 0.26

CV, cardiovascular; IC, intervalo de confianza; BCCd-AI, antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos de acción intermedia; BCCd-AP, antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada; SRA, sistema renina-angiotensina; RR, riesgo relativo.

nativa. La presencia de diabetes aumentó, de manera moderada, el riesgo de IC (B: 0.004; IC 95%: 0.001 a 0.008; p = 0.025) (Tabla 1).

## Discusión

El presente metanálisis de 18 estudios prospectivos, aleatorizados y con comparadores activos, con un total de 80 483 pacientes con HTA, no reveló diferencias importantes entre los BCCd-AI y los BCCd-AP en términos de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por causas cardiovasculares. Sin embargo, los BCCd-AI aumentaron el riesgo de IAM y no confirieron protección contra el ACV. Las dos clases de fármacos incrementaron el riesgo de IC, y el efecto fue más pronunciado aún en los enfermos diabéticos. Las diferencias en la eficacia terapéutica de las distintas drogas obedecen a mecanismos relacionados o no con el descenso de la PA, de allí que la evolución cardiovascular global difiera según el tratamiento antihipertensivo, a pesar de que las cifras de PA sean similares. Asimismo, los estudios recientes pusieron de manifiesto la importancia del control de la PA de 24 horas, incluido el control nocturno, la variabilidad de la PA y la PA central, en relación con la predicción de eventos cardiovasculares. Se ha sugerido que la amlodipina se asociaría con un mejor control de la PA de 24 horas, incluidos el período diurno y las primeras horas de la mañana, de la variabilidad de la PA y de la PA central medida en la aorta.

Los BCCd tienen selectividad vascular distintiva y desencadenan respuestas compensatorias del sis-

tema nervioso simpático y la activación del SRA, mecanismos posiblemente involucrados en los efectos adversos. Estas respuestas, no obstante, están comparativamente atenuadas con los fármacos de vida media prolongada, como la amlodipina, en comparación con los agentes de acción corta o intermedia. Estas diferencias podrían explicar, en parte, los diferentes efectos observados en el presente estudio con las distintas clases de BCCd. Cabe mencionar, sin embargo, que el incremento del riesgo de IC fue similar con las dos clases de BCCd. En estudios previos, el uso simultáneo de IECA o BB no atenuó el exceso de riesgo de IC, de modo que el efecto de los BCCd no obedecería a los cambios en la PA; en cambio, podría ser secundario a la apoptosis de las células cardíacas y a la inhibición del flujo intracelular de calcio.

Al igual que en trabajos anteriores, los BCCd-AI se asociaron con riesgo más alto de IAM, en tanto que la amlodipina fue similar a otros agentes antihipertensivos.

## Conclusiones

Los hallazgos en conjunto sugieren que el tratamiento con BCCd-AI es inferior a la terapia antihipertensiva alternativa, como agentes de primera línea, para reducir los riesgos de complicaciones graves asociadas con la HTA. Por lo tanto, el uso de BCCd en los enfermos con riesgo alto de IC debe ser muy cauteloso. Los resultados sugieren la superioridad para la amlodipina, un BCCd-AP, respecto de los BCCd-AI, como terapia antihipertensiva, en términos del riesgo de eventos cardiovasculares.

## Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Carvedilol vs Metoprolol Succinate on Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction**

de **Ajam T, Ajam S, Kamalesh M y colaboradores**

integrantes de **Saint Louis University School of Medicine, St. Louis; Indiana University School of Medicine, Indianápolis y otros centros participantes; EE.UU.**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **American Heart Journal 199:1-6, May 2018**

## Tratamiento con Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida

Las recomendaciones vigentes establecen que todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida deben recibir tratamiento con betabloqueantes. En el presente estudio, el tratamiento con carvedilol, respecto de la administración de succinato de metoprolol, se asoció con mayor supervivencia. Los hallazgos justifican ampliamente la realización de más estudios para determinar con exactitud el betabloqueante óptimo para los enfermos con estas características.

### Introducción

Las guías vigentes recomiendan el uso de betabloqueantes (BB) en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida (ICFER). La expresión exagerada de receptores beta-1 y beta-2 se asocia con fibrosis y apoptosis de las células cardíacas y con miocardiopatía, de modo que podría ser un mecanismo fisiopatogénico importante en la IC. Las catecolaminas se asocian con activación de los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-2, con vasoconstricción y vasodilatación, comprometida en la IC.

Los BB utilizados en los EE.UU. para los pacientes con IC son el carvedilol, el succinato de metoprolol (SM) y el bisoprolol; sin embargo, los dos primeros son los indicados con mayor frecuencia. Aunque los estudios clínicos sugirieron que ambos BB reducen la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con ICFER se dispone de pocas comparaciones directas entre carvedilol y SM. El carvedilol es un bloqueante

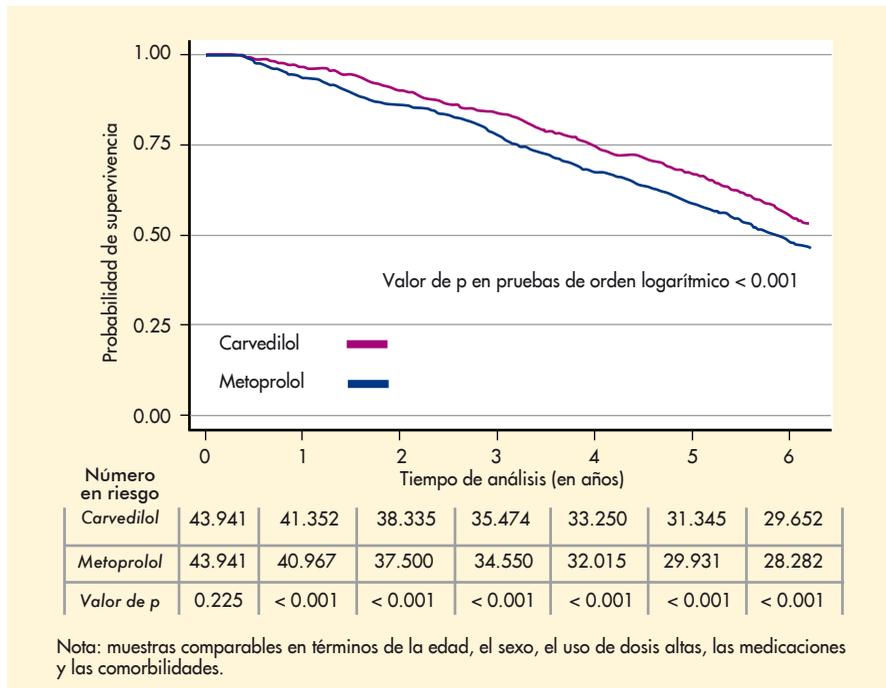
de los receptores adrenérgicos beta-1, beta-2 y alfa, mientras que el SM solo bloquea los receptores beta-1. No obstante, los beneficios relativos de los BB no cardioselectivos, respecto de los bloqueantes beta-1 cardioselectivos, siguen siendo tema de discusión.

En el estudio prospectivo y aleatorizado *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET), el carvedilol redujo la mortalidad, en comparación con el tratamiento de metoprolol; sin embargo, se utilizaron dosis de metoprolol por debajo de las óptimas. Además, para la IC se ha aprobado el uso de SM y no de tartrato de metoprolol.

El objetivo del presente análisis retrospectivo fue comparar los beneficios del carvedilol y del SM en una cohorte nacional de pacientes con ICFER.

### Pacientes y métodos

Se utilizó la información proporcionada por la base de datos norteamericana *Veteran's Affairs* (VA), la



**Figura 1.** Estimaciones de supervivencia de Kaplan Meier: carvedilol respecto de succinato de metoprolol en muestras comparables.

cual abarca alrededor de 9 millones de pacientes y sus familias. Se identificaron los pacientes con ICFER mediante los códigos de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Durante el período de estudio, de 2007 a 2015, en el sistema de la VA, el carvedilol y el SM solo se prescribieron en enfermos con diagnóstico de IC y fracción de eyección por debajo de 40%.

La muestra inicial estuvo integrada por 165 159 enfermos tratados con carvedilol o SM. Se consideraron dosis altas de carvedilol y SM a  $\geq 25$  mg y  $\geq 100$  mg promedio por día, respectivamente. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, las comorbilidades y los índices de colocación de desfibriladores-cardioversores implantables y de mortalidad.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* de Student; con la finalidad de analizar poblaciones comparables en ambos grupos se aplicaron puntajes de propensión (PP). Las diferencias en los índices de mortalidad en la totalidad de la cohorte y en diversos subgrupos de pacientes (según el sexo, la edad [por encima o por debajo de los 65 años] y la presencia o ausencia de diabetes) se analizaron con modelos proporcionales de Cox. La rigurosidad de los resultados se confirmó con modelos de Poisson.

## Resultados

La muestra para los análisis finales abarcó 114 745 pacientes con ICFER; el 61.71% recibió tratamiento con carvedilol y el 38.29% fue tratado con SM. Antes de establecer los PP, el tiempo promedio de seguimiento fue de  $3.46 \pm 0.02$  años en el grupo de carvedilol y de  $3.44 \pm 0.02$  años en el grupo de SM. La frecuen-

cia cardíaca promedio fue de 74.6 y de 75.1 latidos por minuto, respectivamente. Antes de considerar los PP se encontraron diferencias importantes entre los dos grupos de enfermos. En promedio, los enfermos tratados con SM tuvieron 2.6 años más y, con mayor frecuencia, presentaron fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y enfermedad arterial periférica, respecto de los pacientes tratados con carvedilol. Por el contrario, tuvieron, con menor frecuencia, enfermedad renal, y tabaquismo.

Luego de aplicar PP pudieron analizarse 43 941 pacientes tratados con carvedilol y un mismo número de enfermos tratados con SM. El seguimiento promedio fue de  $3.46 \pm 0.02$  años en el grupo de carvedilol y de  $3.44 \pm 0.02$  años en el grupo de SM. La frecuencia cardíaca promedio fue de 74.4 y 75.1 latidos por minuto, en el mismo orden. La dosis diaria promedio de carvedilol fue de 17.73 mg, mientras que la de SM fue de 103.14 mg. Las diferencias entre los grupos para 26 de las 28 covariables analizadas en los PP fueron insignificantes a nivel de 1%.

A los 6 años de seguimiento, la probabilidad de supervivencia fue más alta en el grupo con carvedilol, en comparación con los enfermos que recibieron SM (0.556 respecto de 0.492,  $p < 0.001$ ; Figura 1).

En los modelos finales con ajuste según los PP, el *hazard ratio* (HR) sin ajuste fue de 1.1 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.077 a 1.123,  $p < 0.01$ ), en tanto que el HR con ajuste fue de 1.069 (IC 95%: 1.046 a 1.092;  $p < 0.01$ ). Los índices de mortalidad ajustada en función de las características basales fueron superiores a 1 en todos los subgrupos de pacientes,

con excepción de las mujeres y los enfermos con diabetes. En los modelos de Poisson se confirmó la firmeza de los hallazgos (HR = 1.125; IC 95%: 1.101 a 1.148;  $p < 0.01$ ).

## Discusión

En el presente estudio a gran escala se compararon los efectos del carvedilol y SM sobre la mortalidad de los pacientes con ICFER en el ámbito de la práctica diaria. Los resultados indicaron que el carvedilol se asocia con índices más bajos de mortalidad por cualquier causa, respecto del SM, en los análisis de muestras comparables, en términos de las enfermedades asociadas. De hecho, los índices de mortalidad en la totalidad de la muestra en la que se aplicaron PP fueron de 43.1% entre los enfermos que recibieron metoprolol y de 38.2% entre los pacientes tratados con carvedilol. Los valores observados indican que por cada 44 pacientes tratados con SM durante 4 años (luego del ajuste según los factores de confusión) se produciría un deceso adicional respecto del esperado en el contexto del uso de carvedilol.

Aunque los beneficios relativos del carvedilol, respecto del SM, siguen siendo tema de debate, estos serían atribuibles a los efectos pleiotrópicos (endoteliales, metabólicos, antioxidantes y antiarrítmicos) del fármaco. En el estudio COMET, el carvedilol fue superior al tartrato de metoprolol en pacientes con IC. Sin embargo, una limitación importante del COMET fue que la frecuencia cardíaca de los enfermos de ambos grupos durante los primeros 16 meses no fue comparable. Además, el tartrato de metoprolol es un BB de acción corta. En términos farmacocinéticos, el tartrato de metoprolol se asocia con fluctuaciones más importantes de los niveles séricos máximos y mínimos; de hecho, se observan concentraciones plasmáticas altas

2 o 3 horas después de la ingesta, mientras que los niveles y el bloqueo beta caen posteriormente a niveles más bajos.

En un estudio con 3716 enfermos, el SM fue mejor en los pacientes con IC isquémica, en tanto que el carvedilol fue superior en eficacia en los pacientes con IC no isquémica. En otra investigación con 4016 sujetos de Noruega y Alemania no se observaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con carvedilol o SM, luego de considerar las variables de ajuste y, sobre todo, las dosis de la medicación. En el presente estudio se evaluó una muestra de mayor tamaño seguida durante un período más prolongado. En una cohorte de 11 500 enfermos del registro danés en pacientes con IC estable no se encontraron diferencias entre ambos fármacos, en la totalidad de la cohorte o en subgrupos particulares de enfermos. Por el contrario, en la mayoría de los subgrupos analizados en la presente oportunidad, el carvedilol se asoció con ventajas sobre la supervivencia. De manera contraria a lo esperado, los pacientes diabéticos evolucionaron mejor con el SM, de modo que los efectos beneficiosos del carvedilol sobre la resistencia a la insulina no se reflejarían en mejoras clínicas. El diseño retrospectivo del estudio fue la principal limitación para tener en cuenta.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que los pacientes con ICFER tratados con carvedilol tienen mejor supervivencia, en comparación con los enfermos con las mismas características, tratados con SM. Se requieren más estudios para determinar, con precisión, el mejor BB para ser utilizado en estos enfermos. Por el momento, el carvedilol debería considerarse un fármaco de primera línea.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

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

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 N° 11723.

# ROSUVAST

rosuvastatina

*Una categoría superior en estatinas,  
con máxima efectividad.*



**Rosuvast 10 mg:**  
comprimidos x 14, 28 y 56.

**Rosuvast 5/20/40 mg:**  
comprimidos x 28.



EN VADEMECUM  
**pami**  
50%

EN VADEMECUM  
**IOMA**

Programa  
de Ayuda al Paciente Bagó

Bajo Licencia  
**AstraZeneca**  
El poder de la ciencia

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud N°51.203

**Bagó**

# PRESIMAX

Losartán

EXPERIENCIA, SEGURIDAD Y EFICACIA  
EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CALIDAD  
- BAGÓ -  
AL MEJOR  
PRECIO

COBERTURA

pami  
80%

IOMA

Presentaciones:  
Presimax 50 y 100 mg envases  
por 30 comprimidos

 Bagó