

Serie
**Betabloqueantes
en Enfermedad Cardiovascular**

**Carvedilol: Un Betabloqueante de Tercera Generación
que Debería Ser Elegido como Primera Opción**

Expert Review of Cardiovascular Therapy
10(1):13-25, 2012

Comentario crítico
Dr. Rodolfo Daniel La Greca



Carvedilol: Un Betabloqueante de Tercera Generación que Debería Ser Elegido como Primera Opción

El carvedilol puede considerarse un betabloqueante de primera elección ya que se asocia con un amplio efecto de inhibición sobre los receptores adrenérgicos, así como con actividad antioxidante y vasodilatadora, ausente en los betabloqueantes beta-1 selectivos tradicionales.

Farmacocinética

Hasta la fecha se dispone de numerosos datos biológicos, preclínicos y clínicos para fundamentar la importancia de la inhibición de otros receptores diferentes del receptor beta-1 (β_1). El carvedilol es un betabloqueante (BB) que inhibe a receptores a nivel presináptico (β_2) y postsináptico (β_1 , β_2 , α_1). Este mecanismo parece asociarse con ventajas en comparación con otros BB.

Se postula que los receptores β_2 desempeñan un papel relevante en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Cuando se utilizan BB β_1 selectivos, los receptores β_2 y α_1 se sensibilizan y son regulados en aumento. Por otra parte, los receptores cardíacos muscarínicos M_2 se asocian con la atenuación de los efectos deletéreos de la activación del sistema simpático. Los BB β_1 selectivos se vinculan con la desensibilización de los receptores M_2 , mientras que el carvedilol se relaciona con su regulación en aumento. Esta diferencia parece representar una potencial ventaja del carvedilol por sobre los BB β_1 selectivos.

A diferencia de los BB β_1 selectivos, el carvedilol, mediante su bloqueo β_1 y β_2 evidencia mayor supresión de la actividad de la noradrenalina en comparación con otros fármacos.

Asimismo, se cita que el carvedilol se asocia con mayor afinidad y capacidad de unión con los receptores beta adrenérgicos, en comparación con el succinato de metoprolol, incluso después de su eliminación del plasma.

Presión arterial

De acuerdo con los expertos, el control de presión arterial central parece más importante en comparación con el de la presión braquial, dado que el corazón, el cerebro y el riñón son influidos por los niveles de presión central. En consecuencia, postulan que los fármacos con efectos sobre estos valores, como el carvedilol o el nebivolol, podrían asociarse con mayores beneficios en términos de la prevención de las enfermedades cardiovasculares, en comparación con los informados para los BB β_1 selectivos.

En una revisión retrospectiva ($n = 328$) de los datos de pacientes que recibían BB, se señaló que los fármacos con efecto vasodilatador se vinculaban con mayores efectos sobre la presión arterial central en comparación con los BB β_1 selectivos. Esta diferencia podría asociarse con beneficios en términos de cardioprotección. Por otra parte, se advierte que la presión braquial podría resultar similar en individuos que reciben carvedilol o atenolol, pero los niveles de presión central podrían encontrarse significativamente más elevados en los sujetos medicados con atenolol. Por consiguiente, se agrega que estos enfermos pueden persistir con niveles elevados de presión arterial central y mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Fracción de eyección

En un metanálisis de 19 ensayos en los cuales se incluyeron más de 2000 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, se comprobó que el carvedilol se asociaba con un incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior a la descrita para la terapia con metoprolol. La diferencia entre ambos efectos era similar a la informada entre el metoprolol y el placebo, la cual fue, a su vez, mayor que la asociada con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Asimismo, el carvedilol se vinculó con menores tasas de mortalidad y de deterioro de la insuficiencia cardíaca, en comparación con el metoprolol y el placebo. Estas diferencias entre ambos BB podrían justificar el descenso significativo de la mortalidad en los pacientes que recibieron carvedilol en el estudio COMET, en comparación con los participantes tratados con metoprolol.

Metabolismo y función endotelial

Se comparó en forma directa la terapia con carvedilol o metoprolol en un estudio abierto y aleatorizado con 320 participantes. Según manifiestan los autores, después de 24 semanas de tratamiento, el carvedilol se asoció con la reducción significativa de los niveles de glucemia y uricemia en comparación con el metoprolol, así como con una tendencia a la reducción de

los valores de colesterol total y de su fracción unida a lipoproteínas de baja densidad. En otros protocolos, se ha verificado que el uso de carvedilol se vincula con un incremento de la utilización de glucosa y de la sensibilidad a la insulina, en comparación con el tratamiento con atenolol. Estos cambios relacionados con la sensibilidad a la insulina podrían originarse en la mejora del flujo sanguíneo en el tejido muscular esquelético. El efecto inhibitorio sobre los receptores α_1 provoca vasodilatación, con incremento del flujo y de la captación de glucosa. Por el contrario, el atenolol solo es un inhibidor de los receptores β_1 , con disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, lo que provoca vasoconstricción periférica ante la falta de inhibición de la actividad alfa adrenérgica. Este incremento de la resistencia periférica se relaciona con menor transporte de glucosa al músculo esquelético, que podría fundamentar la mayor incidencia de diabetes en los pacientes que reciben atenolol.

Se destaca que el carvedilol se vincula con beneficios metabólicos, en términos de las concentraciones de glucosa, de lípidos y el estrés oxidativo; causa mayor reducción de la activación y agregación de las plaquetas, con respecto a los BB β_1 selectivos. En comparación con el metoprolol, se ha descrito para el carvedilol una disminución significativamente más acentuada de los niveles de proteína C-reactiva e interleuquinas 16 y 18. En coincidencia, este fármaco parece mejorar la función endotelial en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes o cardiopatía isquémica, con reducción asociada de la viscosidad sanguínea.

En el estudio GEMINI, un protocolo aleatorizado multicéntrico de comparación entre carvedilol y metoprolol ($n = 1235$), se verificó la superioridad del carvedilol en relación con sus efectos sobre los lípidos plas-

máticos, la sensibilidad a la insulina, la hemoglobina glucosilada, el peso corporal, la aparición de diabetes *de novo* y la preservación de la función renal.

Se agrega que, en un protocolo aleatorizado, abierto, con grupos cruzados, se indicó tratamiento con carvedilol, bisoprolol o metoprolol a una cohorte de 51 enfermos con insuficiencia cardíaca, los que después continuaron la terapia con el BB original. Se verificó una reducción significativa de los niveles circulantes de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-BNP) para el tratamiento con carvedilol, cuando se lo comparó con las restantes estrategias terapéuticas. Este biomarcador se considera un mejor factor predictivo de eventos cardiovasculares graves, en comparación con la proteína C-reactiva, en sujetos de edad avanzada con antecedentes cardiovasculares o sin ellos.

Sistema nervioso simpático

Se dispone de dos ensayos controlados con placebo de comparación indirecta entre los efectos del metoprolol y el carvedilol, en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica provocada por miocardiopatía dilatada idiopática. La administración de carvedilol se relacionó con una mejora de la clase funcional, de los niveles de noradrenalina en el seno coronario y del volumen sistólico. Aunque no se reconocieron cambios en la densidad de los receptores β_1 cardíacos ante el uso de carvedilol, la terapia con metoprolol desencadenó un aumento de la proporción de estos receptores y de los niveles de noradrenalina en la aurícula derecha, sin acciones positivas sobre la concentración de esta molécula en el seno coronario. Se advierte que el incremento de la densidad de receptores β_1 y de los niveles de noradrenalina representa una desventaja de los BB β_1 selectivos y en caso de alcanzar niveles séricos

Tabla 1. Conceptos claves sobre el carvedilol.

Datos fundamentales
El carvedilol es el único betabloqueante para el que se han demostrado beneficios en pacientes con infarto agudo de miocardio con disfunción sistólica que reciben tratamiento médico ideal.
En un estudio de comparación directa, el carvedilol resultó superior al metoprolol para los criterios de valoración principales y secundarios en sujetos con disfunción sistólica.
Mejora la resistencia a la insulina, mientras que los betabloqueantes β_1 selectivos se relacionan con mayor resistencia a la insulina.
El carvedilol reduce la presión arterial, por medio de la vasodilatación, mientras que los betabloqueantes β_1 selectivos lo hacen mediante la disminución del gasto cardíaco, la cual induce, como mecanismo compensatorio, un incremento de la resistencia vascular periférica.
No se asocia con taquicardia de rebote tras la interrupción abrupta del tratamiento, a diferencia de lo observado para los betabloqueantes β_1 selectivos.
El único betabloqueante que se asocia con reducción de la mortalidad como criterio de valoración aislado en los pacientes diabéticos con disfunción sistólica.

mínimos o de olvidar la toma de una dosis de metoprolol, se dispone de mayor número de receptores β_1 que pueden ser estimulados por la mayor concentración de noradrenalina circulante, con aumento del riesgo de eventos isquémicos. Por el contrario, el carvedilol reduce la actividad adrenérgica sobre el miocardio y los síntomas de insuficiencia cardíaca, con tendencia a la optimización del volumen y el trabajo sistólico. En consecuencia, parece asociarse con mayores niveles de cardioprotección, en comparación con el metoprolol. Del mismo modo, se ha demostrado que el carvedilol evita el incremento de los niveles circulantes de noradrenalina durante el ejercicio, mientras que el atenolol se asocia con aumento de los niveles máximos de esta molécula.

Estudio clínico comparativo

En una revisión sistemática en la cual se incluyeron datos de 35 000 pacientes con síndrome coronario agudo, se verificó que el uso de BB β_1 selectivos se asoció con una reducción no significativa en los índices de mortalidad total y de eventos vasculares. En cambio, la administración de BB con efecto sobre los receptores β_1 y β_2 se correlacionó con una disminu-

ción significativa de estos parámetros. En el mismo análisis, se destacó que solo los BB con acción antagonista β_1 y β_2 se asociaron con una reducción de la tasa de eventos vasculares en personas con insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

Se destaca que los BB han sido utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades. En los ensayos clínicos se ha observado que los BB β_1 selectivos no parecen tan eficaces como otros antihipertensivos, pero estos resultados no se extrapolan necesariamente a los BB vasodilatadores, como el carvedilol. Este fármaco se asocia con un efecto ampliado de inhibición sobre los receptores adrenérgicos, así como con actividad antioxidante y vasodilatadora, ausente en los BB β_1 selectivos tradicionales. Estas propiedades ventajosas se traducen en beneficios en el pronóstico en los ensayos clínicos.

Los expertos aseguran que el mejor perfil terapéutico del carvedilol, en comparación con los BB β_1 selectivos, convierte a este fármaco en una alternativa de primera elección en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Carvedilol, insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular

**Dr. Rodolfo Daniel La Greca**

Médico cardiólogo; jefe del Servicio de Cardiología, jefe de la Sección de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital Médico Policial Churruca Visca; Exdirector del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología (CAHTA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Los betabloqueantes (BB) como grupo se caracterizan por bloquear o inhibir, de manera competitiva y reversible, el sitio de unión de las catecolaminas a los receptores beta adrenérgicos. Se conocen al menos nueve tipos de receptores adrenérgicos con impacto clínico, ordenados en tres familias que, según sus efectos, su sensibilidad a catecolaminas y su expresión, se diferencian en: 1) receptores α 1 (α 1A, α 1B, α 1D); 2) receptores α 2 (α 2A, α 2B, α 2C) y 3) receptores β (β 1, β 2, β 3 y β 4). Sin embargo, es útil clínicamente tener presentes las acciones de los más relevantes en la función cardiovascular y metabólica: los β 1, β 2, β 3, α 1A, α 2A y α 2C. Los receptores pueden coexistir en el mismo tejido, más allá que predomine la acción de uno de ellos sobre el resto. El carvedilol es un BB de tercera generación que produce un bloqueo no selectivo β 1, β 2 y α 1 periférico. Es un fármaco lipofílico, lo que determina su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Tiene un volumen de distribución mayor y pasa con facilidad todas las barreras biológicas. Se absorbe en forma rápida, pero al pasar por el hígado sufre un metabolismo de primer paso que da lugar a una baja biodisponibilidad por vía oral (10% a 30%) y vida media más corta, por lo que existe una variabilidad interindividual. En una alta proporción se une a proteínas plasmáticas y se difunde ampliamente atravesando las barreras placentarias y hematoencefálica. Comparte esta característica con otros BB como el propranolol, el nebivolol, el labetalol y el metoprolol.

Sus acciones principales se observan en: 1) insuficiencia cardíaca (IC); 2) hipertensión arterial (HTA), y 3) enfermedad cardiovascular (ECV).

1. En la IC, el carvedilol actúa inhibiendo los receptores β 1, β 2 (presinápticos y postsinápticos) y α 1 periférico, que también induce un "up-regulation" de los receptores cardíacos muscarínicos M2 y posee efectos antioxidantes. En un metanálisis reciente, en el que se compararon distintos BB, el carvedilol demostró ser capaz de mayor reducción en la mortalidad de pacientes con IC sistólica. **Es el BB más respaldado por la evidencia para ser recomendado en pacientes con HTA asociada con IC o disfunción ventricular izquierda.** En pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICrFE), los BB, a menos que estén contraindicados (por asma, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o intolerancia significativa previa), son críticos para el tratamiento en estos pacientes junto con los inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisi-

na (ARNI), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2i) y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. En la ICrFE, lo ideal es comenzar a administrar los BB cuando el paciente no presenta signos de congestión pulmonar. **El carvedilol aumenta la FE del ventrículo izquierdo, la supervivencia y otras variables cardiovasculares importantes en individuos con ICrFE crónica, incluso con síntomas graves.** En el estudio COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival*) se incluyeron pacientes que habían presentado síntomas de IC en reposo o con mínimo esfuerzo, clínicamente euolémicos y con una FE < 25%, que fueron asignados al azar a tratamiento con carvedilol o a placebo durante un período medio de 10.4 meses. Este estudio se dio por terminado antes de tiempo tras observar una reducción significativa de la mortalidad: el riesgo acumulado de muerte al año fue del 18.5% en el grupo placebo y del 11.4% en el grupo tratado con carvedilol (71 vidas salvadas/1000 tratados; el número necesario a tratar [NNT] durante 10.4 meses para salvar una vida fue de 18). Al igual que en investigaciones previas, se observó una reducción de las hospitalizaciones y de las muertes cardíacas súbitas. El estudio CAPRICORN se realizó en pacientes con una FE < 40% poco después de un episodio de infarto agudo de miocardio (IAM), que fueron aleatorizados a tratamiento con carvedilol o placebo. Tras un seguimiento medio de 1.3 años, la mortalidad de todo tipo, considerada de forma aislada, fue inferior en el grupo de BB (12% frente a 15%), mientras que no se registraron diferencias en el índice de rehospitalización.

2. En la HTA, el efecto antihipertensivo es multifactorial, involucra la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) desde las vías aferentes hacia los receptores en efectores y se vincula con las acciones de bloqueo β 1 y α 1. Las propiedades de bloqueo β 2 no se relacionan ni incrementan directamente el efecto antihipertensivo, pero como antagonizan receptores β presinápticos, cuyo efecto es una retroalimentación (*feedback*) positiva, reduce finalmente la liberación de catecolaminas hacia la periferia. Por otra parte, al ser no selectivo e inhibir la vasodilatación mediada por receptores β 2 en las arteriolas, incrementaría la resistencia periférica total y generaría menor captación de glucosa en el músculo esquelético, con aumento de la insulinorresistencia secundaria. Este efecto es prevenido por su propiedad bloqueante α 1 que lo convierte en vasodilatador. Los BB vasodilatadores de tercera generación, como el carvedilol y el nebivolol, aun con escasa evidencia en la HTA, no alteran o disminuyen tanto el gasto cardíaco como la resistencia vascular. **Estudios controlados mediante cardiografía por impedancia demostraron una clara mejoría del perfil hemodinámico y de la presión arterial en pacientes con patrón hemodinámico hiperdinámico tratados con BB.**

3. Sobre la ECV, investigaciones recientes con carvedilol y nebivolol han demostrado un efecto superior sobre la hipertrofia ventricular izquierda al observado con atenolol, probablemente relacionado con **el efecto de estos BB sobre la presión aórtica central, sus efectos vasodilatadores periféricos y la reducción del estrés oxidativo.**

Como conclusión, podemos afirmar que el carvedilol, un BB de tercera generación, es sumamente útil en la HTA, la IC y la ECV.

Bibliografía sugerida

- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227-2236, 2004.
- DiNicolantonio JJ, Fares H, Niaz AK, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart* 2:e000230, 2015.
- Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el Diagnóstico, Estudio, Tratamiento y Seguimiento de la Hipertensión Arterial. Disponible en: http://saha.org.ar/1/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf.
- Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 8:307-322, 2012.
- Polónia J, Barbosa L, Silva JA, et al. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 15(5):235-239, 2010.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129-2200, 2016.
- Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without preexisting cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 58:56-64, 2011.