

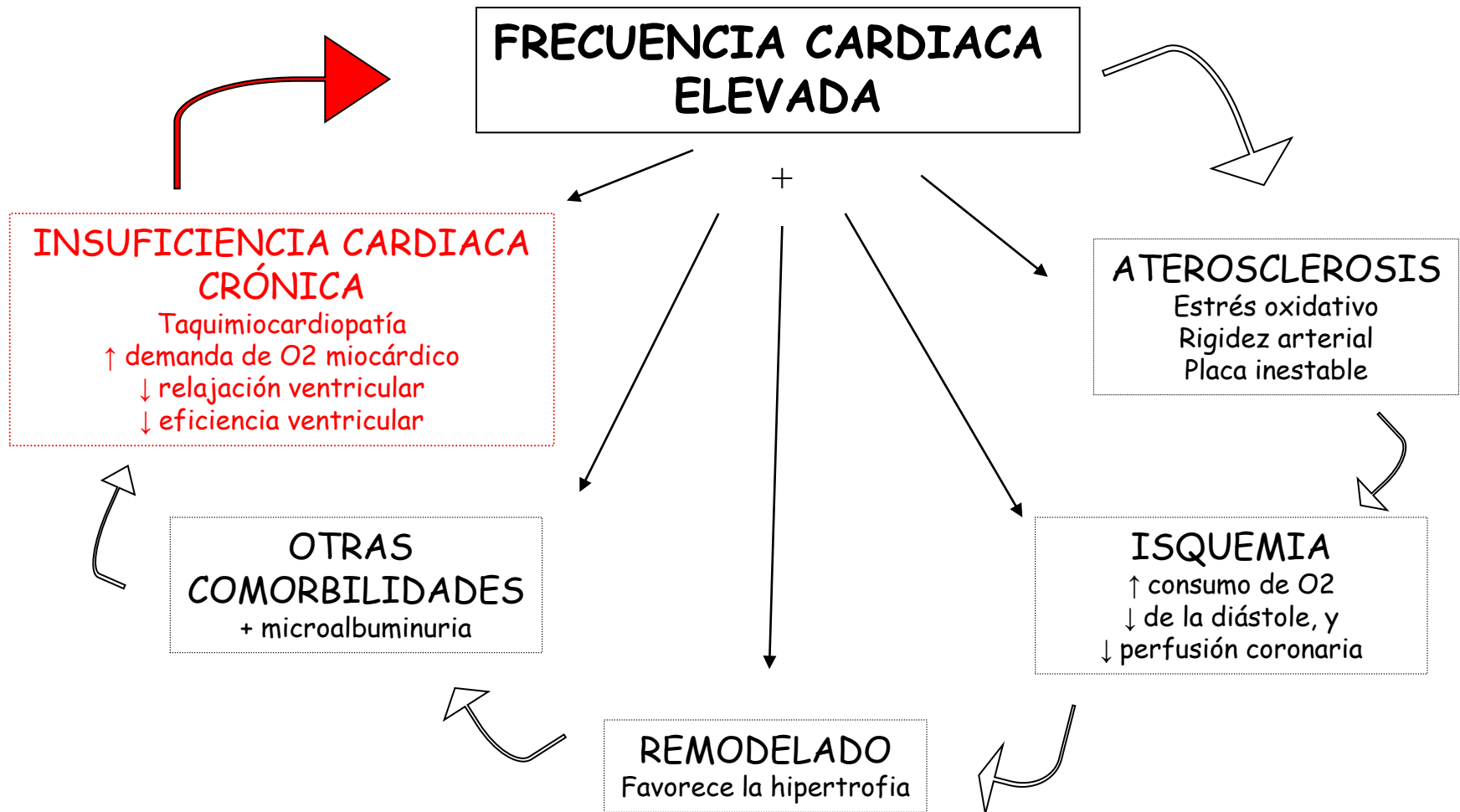
Insuficiencia Cardíaca. Betabloqueantes vs. Ivabradina. A favor de Betabloqueantes



SANDRA GÓMEZ TALAVERA
R4 CARDIOLOGÍA HCSC

- INTRODUCCIÓN
- ¿POR QUÉ BETABLOQUEANTES?
- GUÍA INSUFICIENCIA CARDIACA DE LA ESC 2012
- ENSAYOS CLÍNICOS CON BETABLOQUEANTES
- OTRAS VENTAJAS DE LOS BETABLOQUEANTES
- CONCLUSIONES

EFEECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LA FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR



¿ POR QUÉ REDUCIR LA FC EN PACIENTES CON IC?

La FC en reposo se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en ambos grupos.
La importancia pronóstica de la FC en reposo fue mayor en pacientes con infarto.

DIAMOND

Mortality

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

DISFUNCIÓN VI
- IC (n 1510)
- IAM (n 1518)

> 91 bpm
81-91 bpm
71-80 bpm
40-70 bpm

Years

$P < 0.0001$

¿POR QUÉ BETA-BLOQUEANTES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA? MECANISMO ACCIÓN

3 tipos de rc B adrenérgicos:

B1 (músculo cardíaco)*

B2 (músculo bronquial, músculo liso vascular y menos en músculo cardíaco): bd/vc

B3 (tejido adiposo y músculo cardíaco): termogénesis

TABLA 2. Efectos mediados a través de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos

$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
<ul style="list-style-type: none">• Inotropismo positivo• Cronotropismo positivo• Nódulo A-V : acorta el PR, acelera la VC• Producción de humor acuoso• Secreción de renina• Liberación de ADH• Estimula la lipólisis• Calorigénesis• Estimula la apoptosis	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación arterio-venosa• Broncodilatación• Relajación intestinal y uterina• Relajación del músculo detrusor• Estimula la glucogenólisis• Estimula la gluconeogénesis• Estimula liberación de NA• Temblor• Hipopotasemia• Liberación de insulina y glucagón• Inhiben la apoptosis	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación• Liberación de NO• Estimula la lipólisis• Estimula la glucogenólisis• Calorigénesis

* B1, elevada densidad a nivel del músculo cardíaco, su activación favorece:

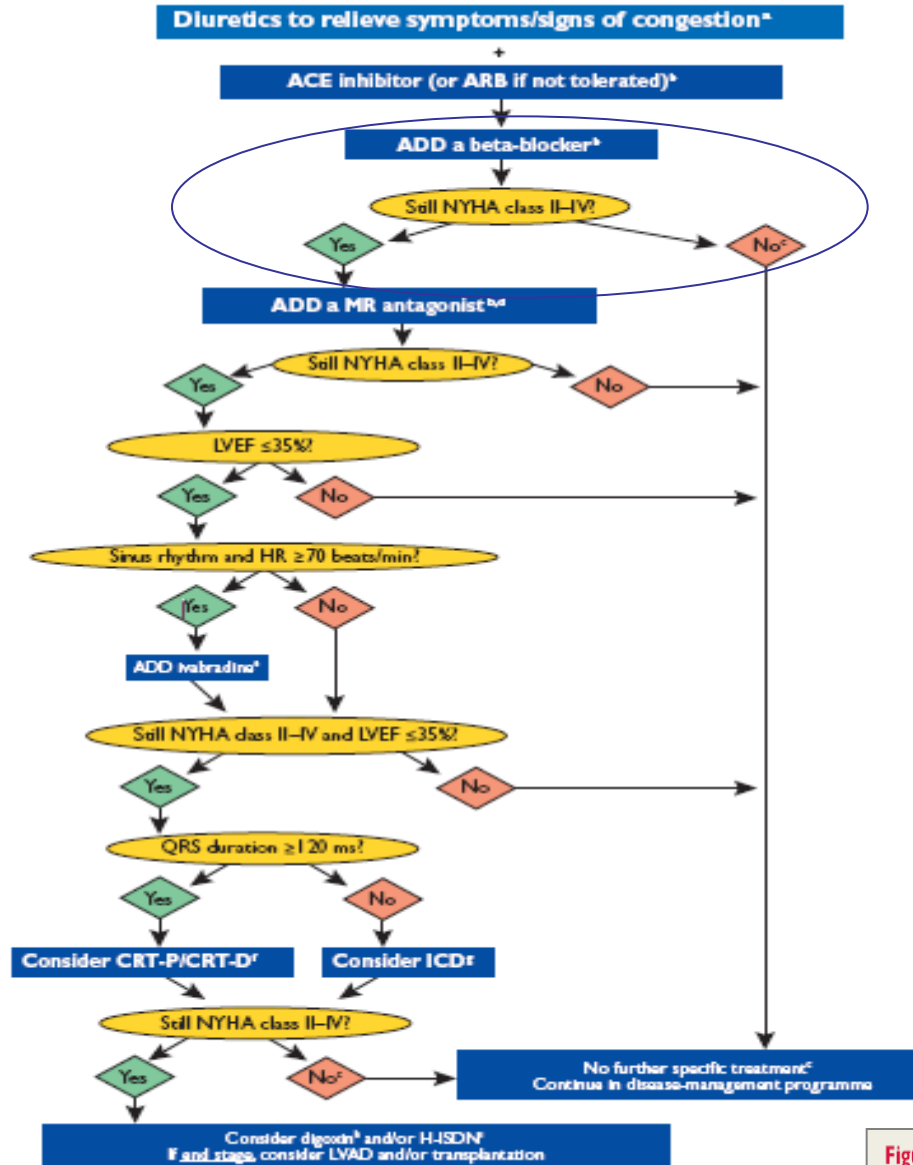
- Incremento la frecuencia cardíaca.
- Incremento la contractilidad cardíaca.
- Incrementa la conducción AV. Disminuye la refractariedad del nodo AV.

IC: aumento en la intensidad de la señal

TRATAMIENTO CON BETA BLOQUEANTES

- Inhiben la cardiotoxicidad mediada por catecolaminas: \downarrow FC y GC
- \downarrow la activación neurohormonal, efecto antioxidante y antiproliferativo
- Efecto anti-isquémico, antiarrítmico, antihipertensivo

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012



Pharmacological treatments indicated in potentially all patients with symptomatic (NYHA functional class II–IV) systolic heart failure

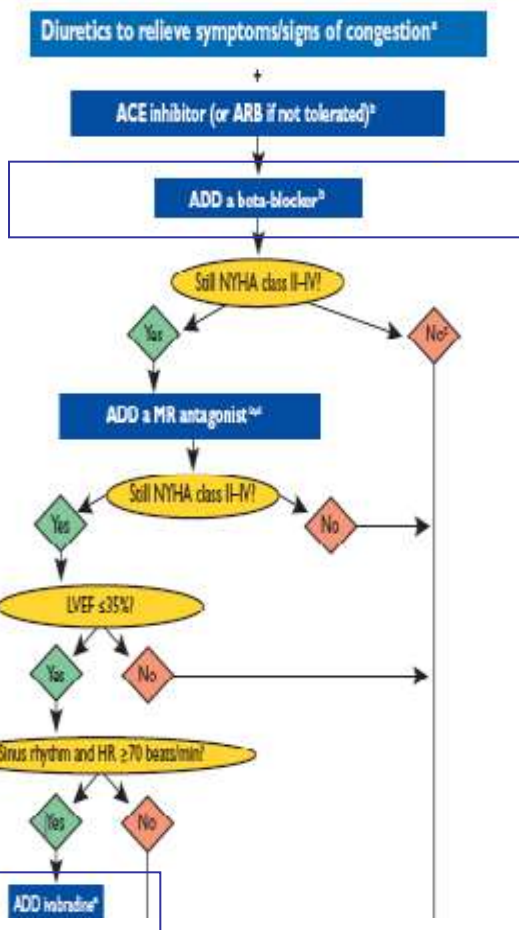
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE inhibitor is recommended, in addition to a beta-blocker, for all patients with an EF ≤40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	87–91
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE inhibitor (or ARB if ACE inhibitor not tolerated), for all patients with an EF ≤40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA class II–IV) and an EF ≤35%, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	99, 100

Figure 2 Treatment options for patients with chronic symptomatic systolic heart failure (NYHA functional class II–IV).

TABLA 3. Clasificación de los bloqueantes β -adrenérgicos

$\beta_1 + \beta_2$	β_1	$\beta + \alpha_1$
<ul style="list-style-type: none">• Alprenolol*• Carteolol*• Nadolol• Oxprenolol*• Propranolol• Timolol	<ul style="list-style-type: none">• Atenolol• <u>Bisoprolol</u>• Celiprolol• Esmolol• <u>Metoprolol</u>• <u>Nebivolol</u>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Carvedilol</u>• Labetalol

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012



Other treatments with less-certain benefits in patients with symptomatic (NYHA class II-IV) systolic heart failure

Ivabradine

Should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF $\leq 35\%$, a heart rate remaining ≥ 70 b.p.m., and persisting symptoms (NYHA class II-IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB):*

IIa	B	112
IIb	C	-

May be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF $\leq 35\%$ and a heart rate ≥ 70 b.p.m. who are unable to tolerate a beta-blocker. Patients should also receive an ACE inhibitor (or ARB) and an MRA (or ARB):*



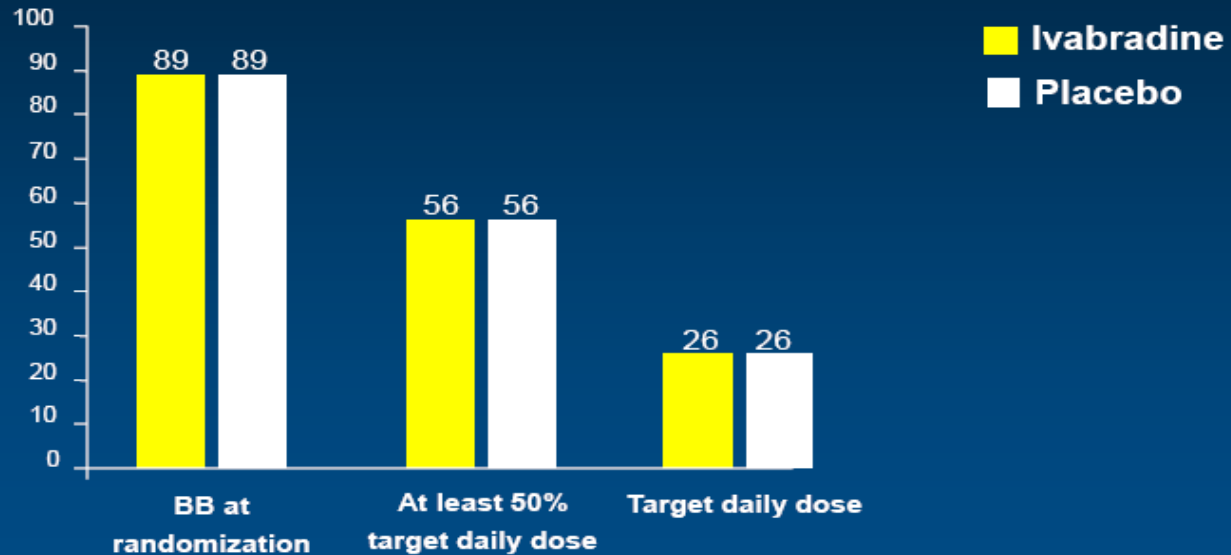
SHIfT

Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial

SHIfT

Background beta-blocker treatment

Patients (%)



Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIfT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010.

BISOPROLOL

- ANTECEDENTES:

CIBIS: Efecto del BISOPROLOL en supervivencia de pacientes con Insuficiencia cardiaca (IC) y disfunción sistólica.

- Tendencia (no DES) a menor mortalidad y reingreso por IC en grupo de Bisoprolol

A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994.

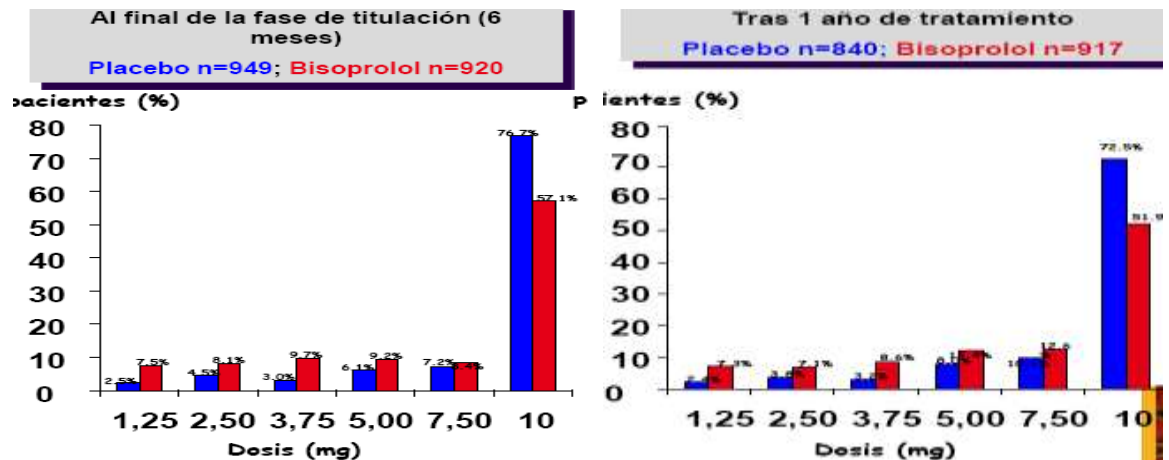
CIBIS II

Pacientes con IC con disfunción VI ($\leq 35\%$) en CF III-IV NYHA estables con IECAs y diurético. N= 2647

OBJETIVO PPAL: Mortalidad por cualquier causa

OBJETIVOS SECUNDARIOS: Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones, combinado de ambas y abandono del tratamiento

DOSIS objetivo 10mg/día.



SE DETUVO PRECOZMENTE, PORQUE ...

BISOPROLOL REDUCE:

- Un **34%** la mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC en CF III/IV de la NYHA, cualquiera que sea su etiología.

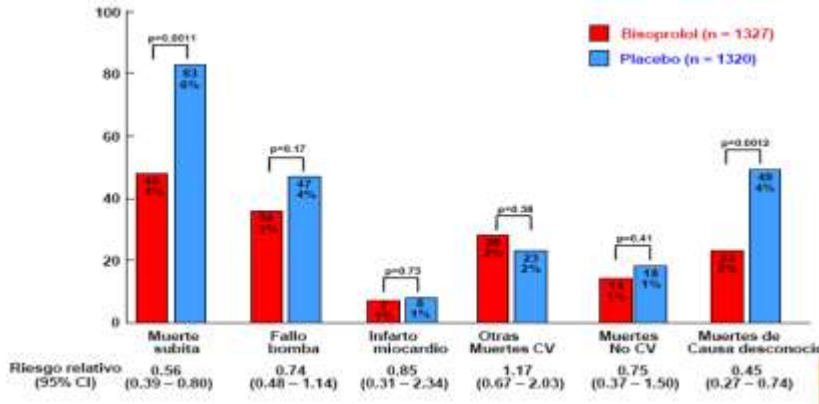
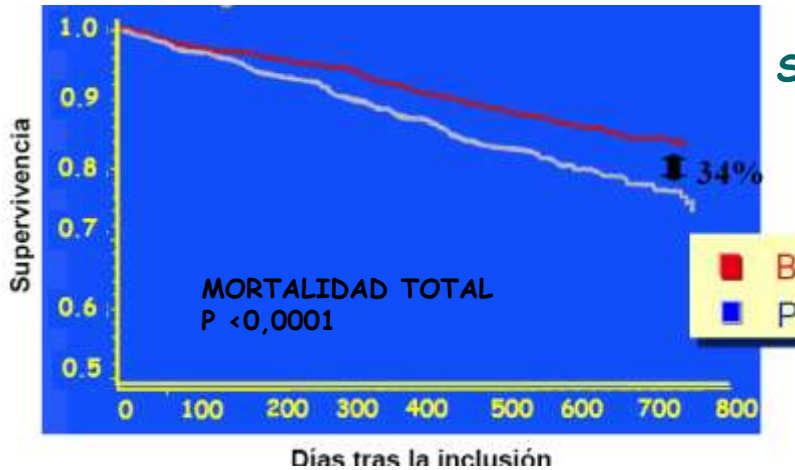
- Un **44%** los casos de muerte súbita.

- Un **26%** muerte por deterioro progresivo de IC, edema agudo de pulmón o shock cardiogénico.

- Un **29%** la mortalidad cardiovascular

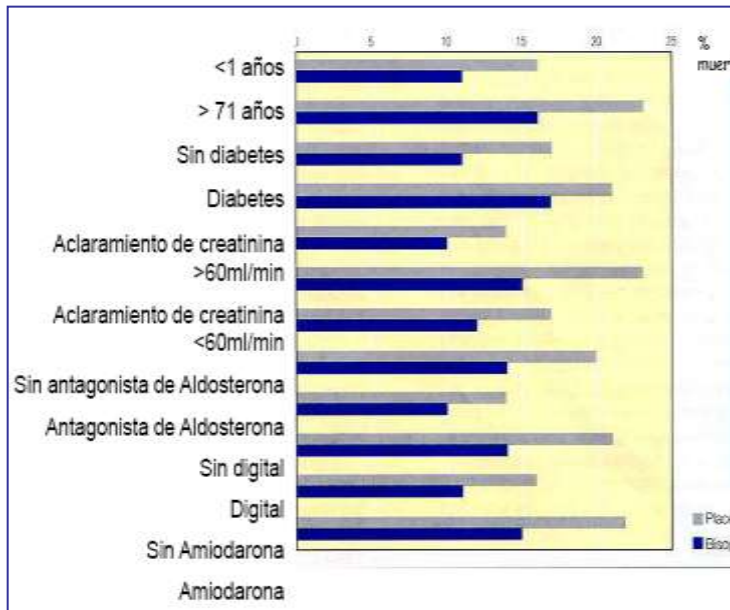
- Un **20%** los ingresos hospitalarios por cualquier causa.

- Un **21%** la mortalidad y hospitalizaciones de origen cardiovascular.



Seguimiento medio: 1,3 años

	Placebo (n=1320)	Bisoprolol (n=1327)	Riesgo relativo (IC 95%)
Mortalidad cardiovascular	161	119	0,71 (0,56-0,90)
Hospitalizaciones	513	440	0,80 (0,71-0,91)
Mortalidad u hospitalizaciones de origen cardiovascular	463	388	0,79 (0,69-0,90)
Abandonos definitivos de la medicación	192	194	1,00 (0,82-1,22)



Resultados del
 "Cardiac Insufficiency
 Bisoprolol Study (CIBIS) II"
CIBIS II

Éstas diferencias se mantienen por subgrupos

METANÁLISIS CIBIS Y CIBIS II

	REDUCCIÓN RIESGO	P
MUERTE CUALQUIER CAUSA	29%	0,00003
MUERTE CAUSA CARDIOVASCULAR	28%	0,008
MUERTE SÚBITA	37%	0,0033
INGRESO/MUERTE	18%	0,000001

Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies: CIBIS and CIBIS II. Am Heart J 2002.

CARVEDILOL

• ANTECEDENTES del COPERNICUS:

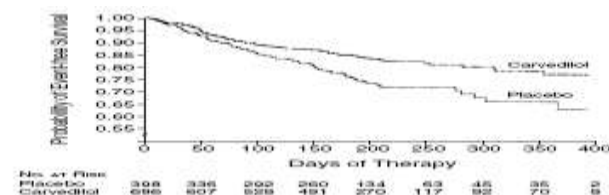
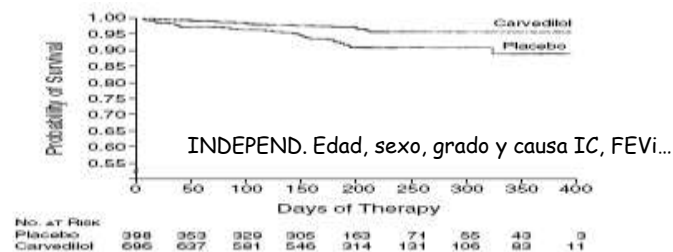
N= 1094, IC crónica estable (IECAs, diuréticos, digital) en CF II-IV NYHA con FEVI \leq 35%

CARVEDILOL DEMOSTRÓ (vs placebo),
REDUCCIÓN EN *:

- Mortalidad por todas las causas 65%
(7.8%-3.2%, $p < 0,001$)
- Hospitalización por causa cardiovascular
27% (19.6%-14.1%, $p 0,036$)
- Evento combina de muerte/ hospitalización
por causa cardiovascular 38% (24.6%-
15.8%, $p < 0,001$)
- Muerte por IC progresiva y muerte súbita

DOSIS OBJETIVO 50mg/día: 80% de pacientes

DOSIS MEDIA DIARIA CARVEDILOL 45 ± 27 mg



* SE DETUVO PRECOZMENTE

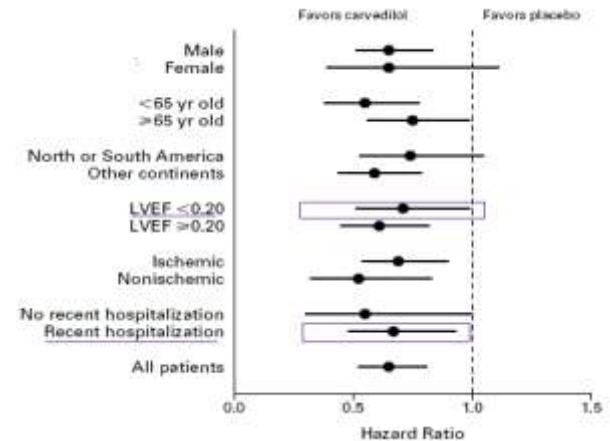
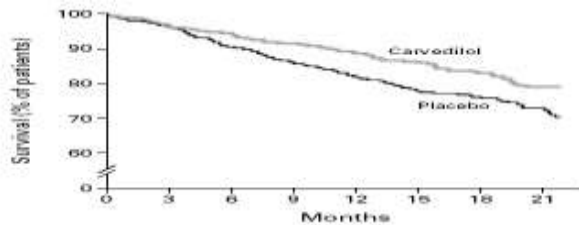
*The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.
N Engl J Med 1996.*

... CONT. ANTECEDENTES DEL COPERNICUS

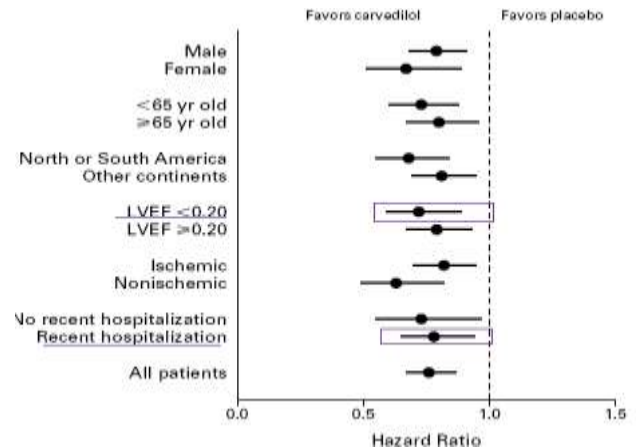
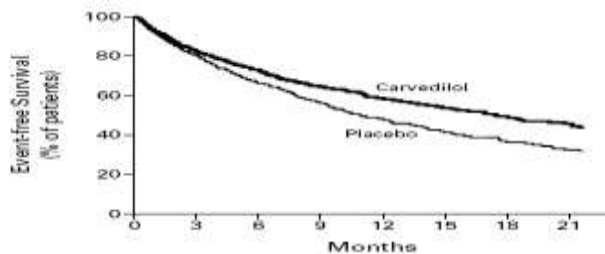
N= 2289, IC crónica estable (IECAs, diurético) en CF III-IV NYHA con FEVI \leq 25%

CARVEDILOL DEMOSTRÓ (vs placebo), REDUCCIÓN EN*:

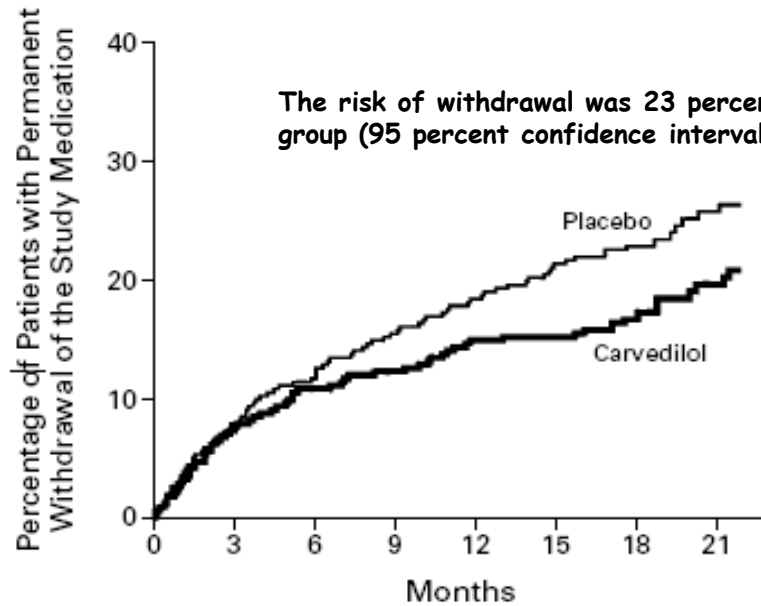
- Mortalidad 35% (16.8%-11.3%, p 0,0014)



- Evento combinado de muerte/ hospitalización por cualquier causa 24% (44.8%-36.8%, p < 0.001)



* SE DETUVO PRECOZMENTE



DOSIS OBJETIVO: 50mg/día (25mg c/12h)
65% de pacientes.

DOSIS MEDIA DIARIA: 37 mg al día.

*Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.
N Engl J Med 2001.*

COPERNICUS

N 2289, IC crónica estable (IECAs, diuréticos) en CF III-IV
NYHA con FEVI $\leq 25\%$.

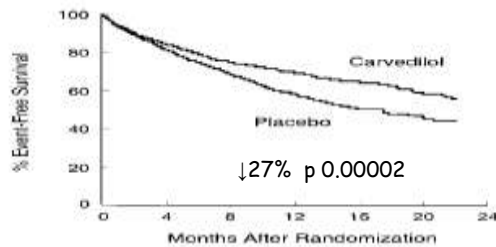


CARVEDILOL DEMOSTRÓ (vs placebo), REDUCCIÓN:

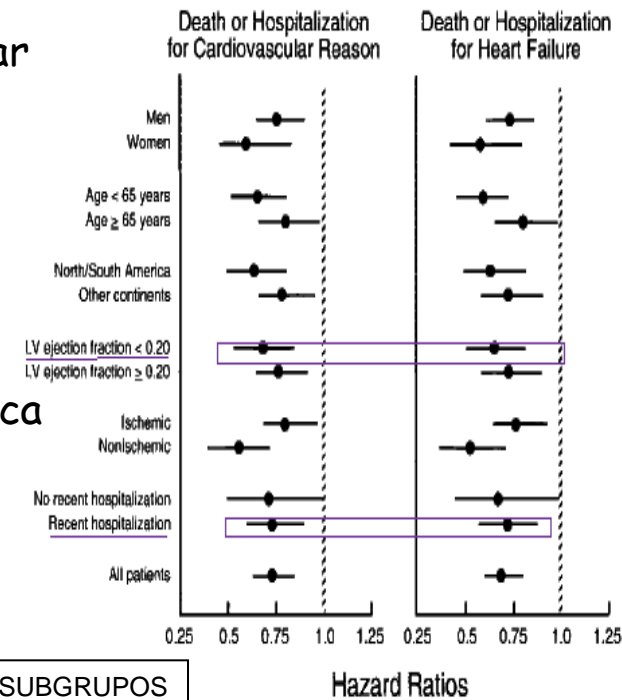
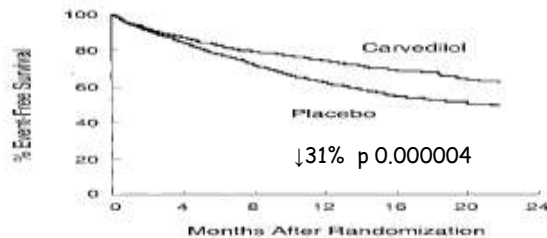
35% en mortalidad por todas las causas, p 0.0013

24% en mortalidad/hospitalización por cualquier causa, p 0.00004

27% en mortalidad/hospitalización por causa cardiovascular



31% en mortalidad/hospitalización por insuficiencia cardiaca



SUBGRUPOS

Hazard Ratios

MORBILIDAD (OBJETIVA)

TABLE 2. Utilization of Healthcare Resources During Hospitalization

	Placebo (n=1133)	Carvedilol (n=1156)	P
No. of randomized patients who required treatments during hospitalization* (%)			
Intravenous diuretics	259 (22.9)	198 (17.1)	0.0006
Intravenous positive inotropic agent	153 (13.5)	105 (9.1)	0.0008
Intravenous vasodilators	81 (7.1)	64 (5.5)	0.11
No. of randomized patients who required treatments during hospitalization* (%)			
Echocardiography	179 (15.8)	135 (11.7)	0.004
Pulmonary artery catheterization	40 (3.5)	24 (2.1)	0.035
Left heart catheterization	37 (3.3)	26 (2.2)	0.14
Direct current cardioversion or defibrillation	31 (2.7)	24 (2.1)	0.30
Days spent in the hospital for any reason*			
Per randomized patient	8.5	6.2	0.0005
Per patient hospitalized	22.2	19.2	0.014
Per admission for each randomized patient	4.8	3.7	0.0005
Per admission for each hospitalized patient	12.5	11.4	0.015
Days spent in the hospital for heart failure†			
Per randomized patient	4.9	2.9	<0.0001
Per patient hospitalized	12.8	9.1	0.0003
Per admission for each randomized patient	3.2	1.9	<0.0001
Per admission for each hospitalized patient	13.5	11.2	0.005

DOSIS OBJETIVO: 50mg/día (25mg c/12h)

- 66% de pacientes a las 12 semanas del inicio
- 60% de pacientes en final del estudio

SEGURIDAD TTO

El evento adverso más serio asociado a BB en IC (ej empeoramiento IC) fue menos frecuente en Carvedilol que en placebo.

FUE MÁS FRECUENTE LA SUSPENSIÓN DEL TTO EN EL GRUPO PLACEBO: 18.9% VS 12.6%, p 0.03

TABLE 3. Serious Adverse Events With an Overall Frequency > 1%

	Placebo (n=1133)	Carvedilol (n=1156)	P
Heart failure	273 (24.1)	192 (16.6)	<0.0001
Sudden death	69 (6.1)	45 (3.9)	0.016
Myocardial infarction/unstable angina	50 (4.4)	35 (3.0)	0.080
Angina pectoris/chest pain	46 (4.1)	38 (3.3)	0.33
Abnormal renal function	35 (3.1)	22 (1.9)	0.069
Pneumonia	32 (2.8)	23 (2.0)	0.19
Dyspnea	26 (2.3)	19 (1.6)	0.26
Ventricular tachycardia	26 (2.3)	12 (1.0)	0.019
Acute cerebrovascular disorder	26 (2.3)	17 (1.5)	0.15
Ventricular fibrillation	23 (2.0)	12 (1.0)	0.053
Atrial fibrillation	22 (1.9)	12 (1.0)	0.074
Cardiogenic shock	19 (1.7)	5 (0.4)	0.003
Hypotension	18 (1.6)	22 (1.9)	0.57
Bronchitis	17 (1.5)	15 (1.3)	0.68
Syncope	17 (1.5)	19 (1.6)	0.78
Bradycardia	14 (1.2)	17 (1.5)	0.63

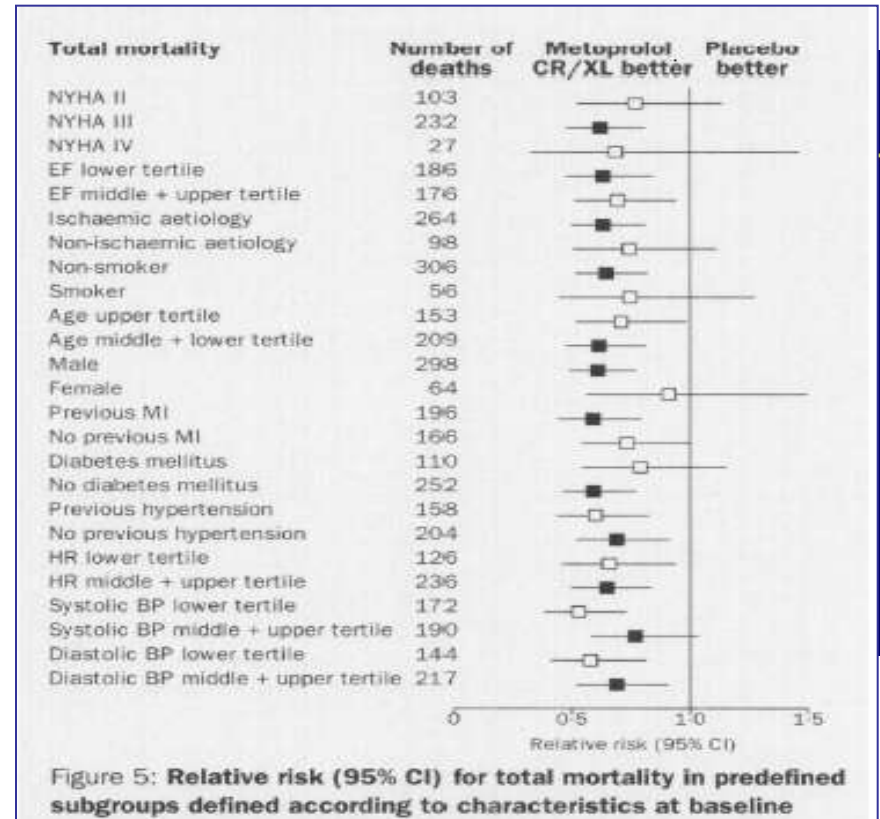
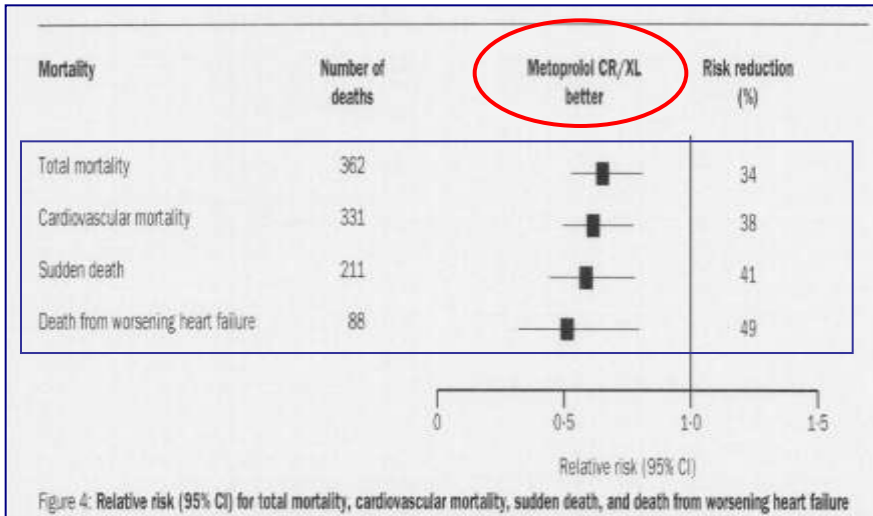
Effect of carvedilol on Morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation 2002.

MERIT-HF

METOPROLOL

N 3991, IC estable (IECAs, diuréticos) en CF II-IV NYHA con FEVI \leq 35%
(35-40% test 6 minutos <450m)

* END POINT PRIMARIO: mortalidad por todas las causa
SE DETUVO PRECOZMENTE, PORQUE ...



INTERRUPCIÓN PRECOZ DEL TTO:
13,9% CR/XL vs 15,3% placebo; p 0.9

DOSIS OBJETIVO 200 mg/ una vez día
- 64% pacientes
- 87% pacientes recibían \geq 100mg/día

DOSIS MEDIA DIARIA: 159 mg

Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. MERIT-HF. Lancet 1999.

EVALUA EL IMPACTO EN MORTALIDAD, HOSPITALIZACIÓN, SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA **METOPROLOL SUCCIONATO**

Table 2. Effect of Metoprolol CR/XL and Placebo on Combined End Points*

Combined End Points	Metoprolol CR/XL Group, No. of Patients (n = 1990)	Placebo Group, No. of Patients (n = 2001)	Total	Risk Reduction, % (95% Confidence Interval)
Total mortality or all-cause hospitalization	641	767	1408	19 (10-27)
Total mortality or hospitalization due to worsening heart failure	311	439	750	31 (20-40)
Death or heart transplantation	150	218	368	32 (16-45)
Cardiac death or nonfatal acute myocardial infarction	139	225	364	39 (25-51)
Total mortality or hospitalization or emergency department visit due to worsening heart failure	318	455	773	32 (21-41)

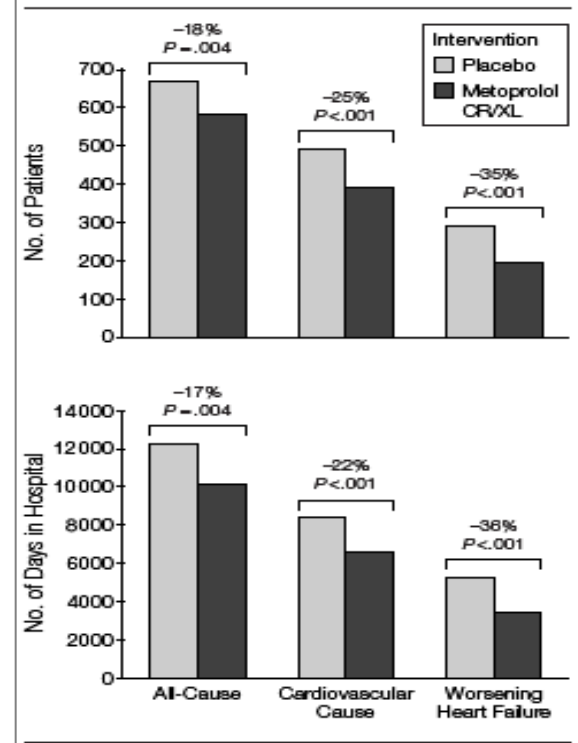
*Only the first end point that occurred in each patient was counted. $P < .001$ for all comparisons. CR/XL indicates controlled release/extended release.

CF NYHA	METOPROLOL	PLACEBO
MEJORÍA	28.6% (* 2.6%)	25.8% (* 1.5%)
ESTABILIDAD	65.4%	66.7%
DETERIORO	6%	7%

p 0.003

* % que mejoraron 2 escalones en la CF

Figure 5. Number of Patients Hospitalized and Total Number of Days Spent in the Hospital Due to Any Cause, Cardiovascular Cause, or Worsening Heart Failure

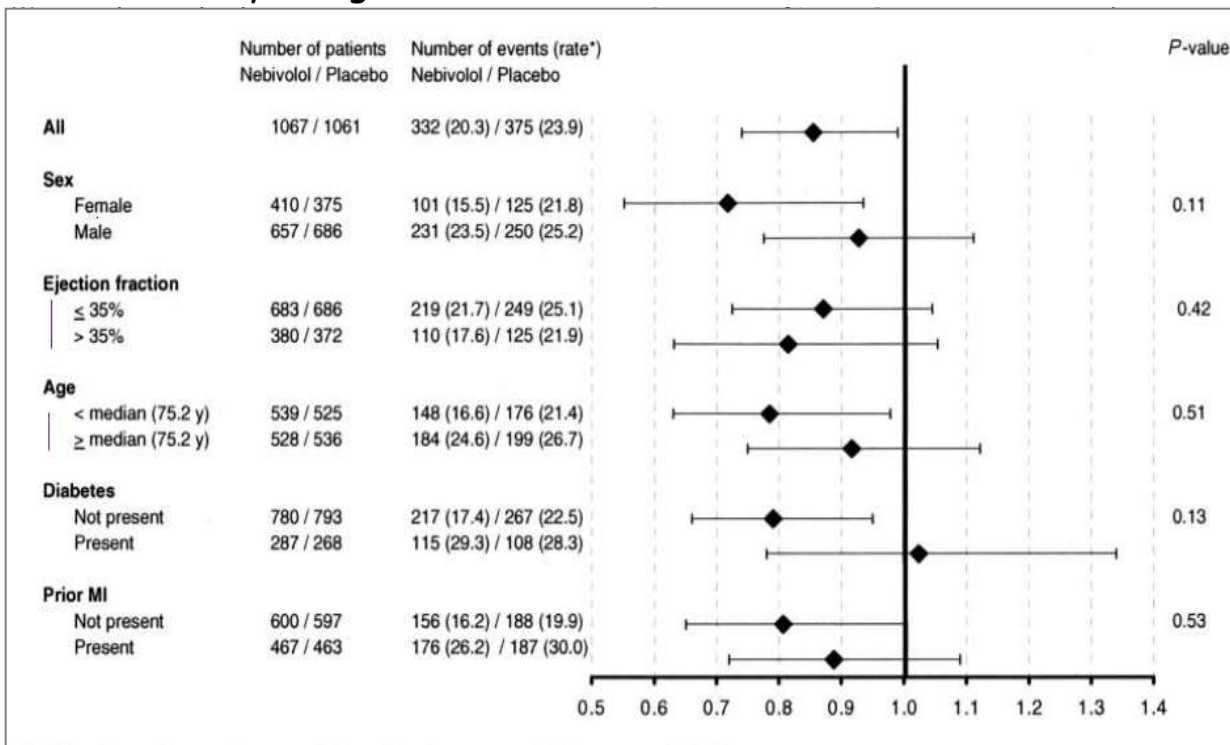


Effects of Controlled-Release Metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. MERIT-HF. JAMA 2000.

SENIORS

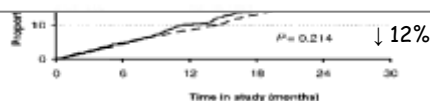
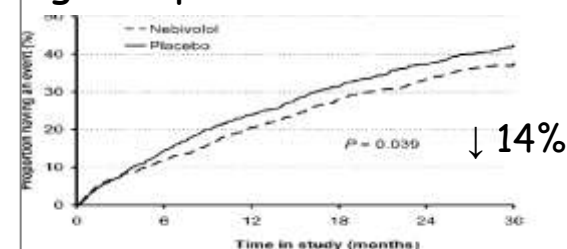
NEBIVOLOL

ANTECEDENTES: Ensayos clínicos grandes han demostrado que lo BB disminuyen la mortalidad y el ingreso en IC.



35% por eco < 6m).

ingreso por causa cv



DOSIS MEDIA MANTENIMIENTO seguimiento:
7.7mg/día

- ≥ 5mg 80.1%
- 10mg 67.9%

SE REALIZÓ UN SUBANÁLISIS EN PACIENTES

< 75.2a Y CON FEVI < 35% (n 684)

Resultados similares al resto de beta bloqueantes.

Reducción a favor de nebivolol 38% muerte por todas las causas.

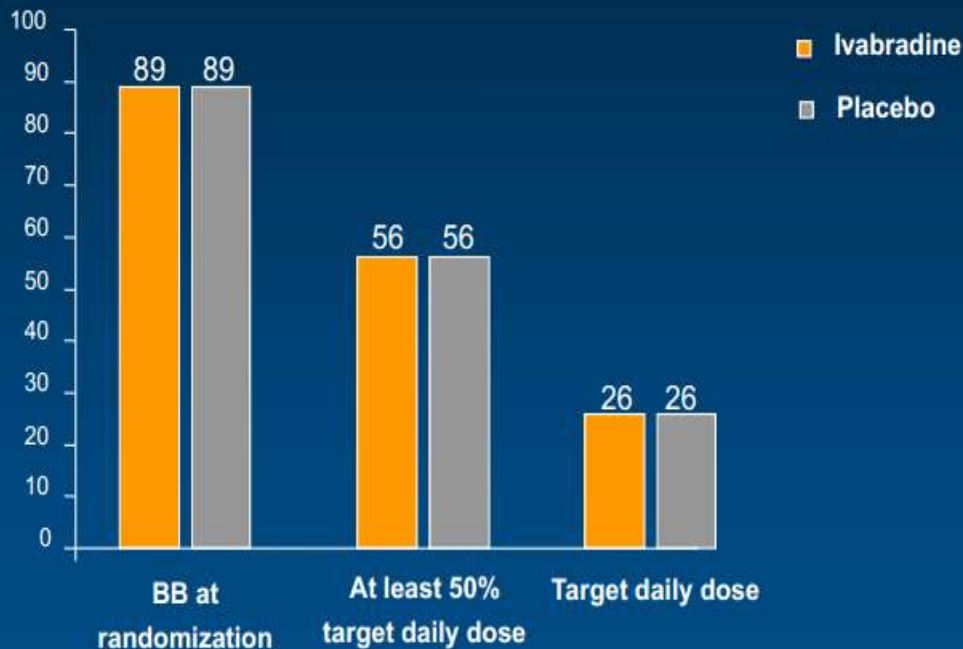
Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J.

	BISOPROLOL	CARVEDILOL	METOPROLOL SUCCINATO	NEBIVOLOL
Afinidad por rc B1	+++	++	++	++
Afinidad por rc B2	+	+	+	+
Afinidad por rc a1	-	+	-	-
Lipofilia	Moderada	Elevada	Moderada	Moderada
Ensayo clínico aleatorizado de referencia	CIBIS II	COPERNICUS	MERIT-HF	SENIORS
Dosis objetivo	10mg c/24h	25mg c/12h	200mg c/24h	10mg c/24h
Reducción mortalidad por ICC	34%	35%	34%	12% (NO DES)
Porcentaje de pacientes que alcanzan dosis objetivo	57% (66% al menos la mitad)	60% (67% al menos la mitad)	64% (81% al menos la mitad)	68% (80% al menos la mitad)



Background beta-blocker treatment

Patients (%)



Bisoprolol (CIBIS II)
57% (66%)

Carvedilol (COPERNICUS)
60% (67%)

Metoprolol succionato
(MERIT-HF)
60% (67%)

Nebivolol (SENIORS)
68% (80%)

BETA BLOQUEANTES CARDIOSELECTIVOS B1

BISOPROLOL

METOPROLOL

NEBIVOLOL

	Ivabradine Placebo		Ivabradine Placebo		
	n=344	n=341	n=2099	n=2126	
<u>COPD</u>	37	32	<u>Hypotension</u>	44	45
<u>Hypotension</u>	17	20	Fatigue	32	32
Asthma	10	11	Dyspnea	14	14
Cardiac decomp.	7	9	Dizziness	13	12
Fatigue	5	6	Bradycardia	6	6

OTRAS VENTAJAS DE LOS BETA BLOQUEANTES EN IC

- AMPLIA EXPERENCIA DE USO, mayor numero ensayos clínicos (elevado número de pacientes), disminución mortalidad, mayor conocimiento por médicos no cardiólogos, indicación IA en todas las guías de IC
- SE PUEDEN USAR SIN ESTAR EN RITMO SINUSAL
NO PRECISO FC > 70
- MÁS BARATOS QUE IVABRADINA
- POSIBILIDAD DE UNA SOLA MEDICACIÓN
- EFECTOS ADICIONALES ÚTILES EN PACIENTES CARDIOPATAS:
 - CONTROL FC SI ASOCIAN FIBRILACIÓN AURICULAR
 - ANTIARRÍTMICOS
 - EFECTO ANTI-ANGINOSO EN C.ISQUÉMICA
 - CONTROL TA EN HIPERTENSOS

CONCLUSIONES

- * Los BB son indicación clase I. Obligado cumplimiento en IC sistólica. Disminución mortalidad.
- * Objetivo alcanzar dosis indicadas por las guías o la máxima tolerada.
Titulación progresiva de la dosis. Si fracaso intentar (si posible) aumento más lento.
- * Elección individualizada (según características del paciente)
Probar si no tolera uno, el cambio a otro.
- * Si con estos pasos no se consigue objetivo FC <70lpm, valorar el papel de la Ivabradina