

VIII. BETABLOQUEANTES EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

A. Castro Conde

Introducción

El uso de fármacos betabloqueantes en la cardiopatía isquémica crónica constituye una recomendación clase I en las guías de las diferentes Sociedades Científicas¹⁻⁴. Los betabloqueantes por vía oral están recomendados en el tratamiento a largo plazo en todos los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IAM) y que no tengan contraindicaciones, así como también en pacientes con angina crónica estable sin infarto previo (**Tabla 1**). Estas recomendaciones se basan en la evidencia de la disminución de las complicaciones en pacientes con cardiopatía isquémica que toman betabloqueantes.

Utilidad de los betabloqueantes en la prevención y tratamiento de las complicaciones de la cardiopatía isquémica

Las principales complicaciones en la evolución clínica de la cardiopatía isquémica (CI) son:

- 1) Muerte de causa cardiovascular
- 2) Infarto de miocardio o reinfarto
- 3) Insuficiencia cardiaca
- 4) Isquemia recurrente
- 5) Muerte súbita
- 6) Arritmias ventriculares malignas

Estas complicaciones pueden ocurrir en los pacientes con cardiopatía isquémica tanto con infarto de miocardio (IAM) previo o sin él y en cualquier momento de su evolución clínica, por tanto las medidas encaminadas para su tratamiento y prevención deben ser mantenidas a lo largo del seguimiento de estos pacientes.

1. Mortalidad

Estudios clínicos de seguimiento a largo plazo de más de 35.000 pacientes que sufrieron un IAM, demostraron

una mejoría de la supervivencia en torno a un 20-25%, debida a la disminución de la mortalidad de causa cardiaca, la muerte súbita y el reinfarto^{5,6}, en aquellos pacientes que tomaban betabloqueantes.

Según estos estudios, se observó una reducción anual de 1,2 muertes por cada 100 pacientes tratados con betabloqueantes, lo que significa que fue preciso tratar alrededor de 84 pacientes durante 1 año para evitar una muerte⁶.

En el análisis retrospectivo del Proyecto de Cooperación Cardiovascular (*Cooperative Cardiovascular Project*), en el que se incluyeron 200.000 pacientes con IAM, el uso de betabloqueantes se asoció con una reducción de la mortalidad con independencia de la edad, raza, enfermedad pulmonar, diabetes, tensión arterial, fracción de eyección, frecuencia cardíaca, función renal y tratamiento recibido durante la hospitalización, incluida la revascularización miocárdica⁷.

TABLA 1. Recomendaciones para el uso de betabloqueantes en Prevención Secundaria¹

Con infarto previo

Situación Clínica	Clase	Evidencia	Referencia
Aumentar supervivencia	I	A	2,3,4 y 7
Disminuir reinfarto	I	A	2 y 3
Prevención primaria de muerte súbita	I	A	8
Control de isquemia	I	A	2,3,4 y 9

Sin infarto previo

Situación Clínica	Clase	Evidencia	Referencia
Aumentar supervivencia	I	C	4 y 9
Disminuir reinfarto	I	B	4 y 9
Control de isquemia	I	A	4 y 9

Es también necesario recalcar que el beneficio del tratamiento a largo plazo con betabloqueantes se observa fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo¹¹: infarto extenso, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca crónica, infarto previo, isquemia residual, arritmias recurrentes, edad avanzada...siendo más cuestionable su uso en aquellos pacientes de bajo riesgo ya que el pronóstico a largo plazo de estos pacientes es más favorable.

En el *β-blockers Pooling Project*¹², se observó una reducción altamente significativa de la mortalidad en los pacientes con IAM y angina previa, por lo que se asume que este grupo de fármacos podrían prevenir la muerte súbita cardiaca así como el infarto de miocardio incluso en casos en los que no ha habido infarto previo^{4,10}.

2. Infarto de miocardio o reinfarto

Los betabloqueantes producen una disminución del consumo de oxígeno miocárdico y esto tiene como consecuencia un efecto directo sobre la disminución de isquemia. Estudios previos a la era de reperfusión demostraron que el uso de este grupo de fármacos disminuía el infarto fatal y no fatal⁵. Estudios posteriores a esta era confirmaron estos beneficios. Según los resultados de los mismos^{5,6}, la reducción anual de reinfartos fue de 0,9 episodios por cada 100 pacientes tratados, lo que quiere decir que es necesario tratar a 107 pacientes durante un año para evitar un reinfarto no fatal.

3. Insuficiencia cardiaca

En cuanto a la aparición de insuficiencia cardiaca después de un IAM, en el *Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*, en el que se incluyeron pacientes en los 2-21 días tras el IAM, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida y tratamiento óptimo, la mortalidad por todas las causas fue inferior en el grupo de betabloqueantes que en el grupo placebo (el 12 frente al 15%)¹³. En el estudio CIBIS II¹⁴, La causa más frecuente de insuficiencia cardiaca entre los participantes fue la cardiopatía isquémica (49,9%) y

la fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio fue del 27,7%; en este estudio bisoprolol disminuyó la mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica, así como también el número de reingresos hospitalarios por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Estos efectos beneficiosos se observaron en pacientes ya tratados con diuréticos e IECAs y ocurrieron independientemente de cual fuera la causa primaria de la disfunción sistólica.

El efecto terapéutico de los betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca puede deberse a que disminuyen las consecuencias nocivas de la activación neuroendocrina que ocurre en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

4. Isquemia recurrente

En cuanto a la isquemia recurrente, los betabloqueantes se posicionan como un grupo de fármacos muy efectivos para controlar la angina inducida por el ejercicio, mejorar la capacidad de esfuerzo^{15,16}, y reducir o suprimir los episodios isquémicos, sintomáticos y asintomáticos¹⁷. En el TIBBS (*Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study*)¹⁸, el bisoprolol fue más efectivo que el nifedipino en la reducción del número y la duración de los episodios isquémicos en pacientes con angina estable. En el estudio IMAGE (*International Multicenter Angina Exercise*)¹⁹, el metoprolol fue más efectivo que el nifedipino en el control de la isquemia inducida por ejercicio. Para el control de la isquemia son fármacos de elección, los betabloqueantes β_1 selectivos como el bisoprolol, metoprolol o atenolol por su cardioselectividad y la disminución de efectos secundarios a nivel sistémico.

5. Muerte súbita

Se dispone de gran evidencia sobre el uso de los betabloqueantes en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) para la prevención de la muerte súbita tanto en prevención primaria como secundaria. Un grupo importante que se beneficia de esta terapia es el grupo de pacientes con CI crónica e insuficiencia cardiaca sobre todo cuando presentan disfunción ventricular izquierda significativa^{14,19,20} (**Tabla 2**). Este beneficio es probablemente secundario a la disminución de la rotura cardiaca de la isquemia pero sobre todo de las arritmias ventriculares malignas.

6. Arritmias ventriculares malignas

Los betabloqueantes son eficaces en el control de las arritmias ventriculares relacionadas con la activación simpática, incluidas las arritmias inducidas por el estrés, el IAM, las perioperatorias y la insuficiencia cardiaca, así como en la prevención de la muerte súbita cardiaca (clase I evidencia A)^{1-3, 21}, asociada a diversas condiciones como la isquemia miocárdica aguda y crónica.

TABLA 2. Estudios de BB vs. placebo que demuestran disminución de la muerte súbita

Estudios	Muerte Súbita	
	Placebo vs. BB	RR (IC)
US TRIAL ¹⁹	3,8% vs. 1,7%	0,48 (0,00-0,98)
MERIT HF ²⁰	6,6% vs. 3,9%	0,59 (0,45-0,78)
CIBIS II ¹⁴	6,3% vs. 3,6%	0,56 (0,39-0,80)

TABLA 3. Pautas para el uso de betabloqueantes en la prevención de la muerte cardiaca súbita

Enfermedad	Indicación	Clase	Grado	Referencia
IAM	Prevención primaria	I	A	3
Post-IAM	Prevención primaria con Insuficiencia cardiaca o disfunción VI	I	A	3 y 21
Post-IAM	Durante y después	I	A	3
Post IAM	TV/FV reanimadas TV espontánea y sostenida	II a	C	3 y 21

En la **Tabla 3** podemos observar las recomendaciones de las guías clínicas para el uso de betabloqueantes en la prevención de las arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica.

Prevención de complicaciones en subgrupos de pacientes con cardiopatía isquémica crónica

Aunque hace algún tiempo se consideró la posibilidad de descartar el uso de betabloqueantes en ciertos subgrupos de pacientes debido a algunas de sus contraindicaciones, la evidencia de la que se dispone en la actualidad, indica que los beneficios de los betabloqueantes en la reducción del reinfarto y de la mortalidad pueden, de hecho, sobrepasar los riesgos, incluso en pacientes con:

a) Diabetes mellitus

El tratamiento con betabloqueantes parece ser más efectivo en pacientes diabéticos que en no diabéticos y el riesgo de efectos adversos es insignificante²².

b) EPOC

Tradicionalmente, se había contraindicado el uso de betabloqueantes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según una revisión realizada por el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias²³ en más de 20 ensayos clínicos, sobre el uso de betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con EPOC, no se observaron efectos adversos en la función pulmonar ni en los síntomas respiratorios en comparación con placebo. Este hallazgo fue consistente tanto para los pacientes que presentaron una grave obstrucción crónica de las vías respiratorias como para aquellos con un componente obstructivo reversible.

c) Enfermedad vascular periférica (EAP)

El Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas (*The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group*) realizó búsquedas de las publicaciones de ensayos controlados aleatorios con betabloqueantes en la EAP²⁴. Los ensayos controlados aleatorios evaluaron la función de los betabloqueantes selectivos (β_1) y no selectivos (β_1 y β_2) en comparación con placebo. Los betabloqueantes estudiados fueron el atenolol, el propranolol, el pindolol y el metoprolol. Ninguno de los ensayos mostró un efecto estadísticamente significativo de empeoramiento con los betabloqueantes sobre las medidas de resultado primarias o secundarias. No se informaron eventos adversos con los betabloqueantes estudiados. Por tanto, actualmente no hay pruebas de que los betabloqueantes afecten de manera negativa la distancia caminada en las personas con claudicación intermitente y deben ser utilizados si están clínicamente indicados.

d) Intervalo PR de hasta 0,24 seg

Esta condición no debe ser una razón para negar el beneficio de esta familia de fármacos a un paciente que tenga indicación para recibir este tratamiento.

e) Disfunción ventricular izquierda moderada o severa^{14,19,20}

Como anteriormente se ha comentado la disfunción ventricular izquierda, no sólo no constituye una contraindicación para el uso de betabloqueantes si no que en la actualidad se considera una indicación incuestionable: clase I nivel de evidencia A.

En cualquier caso, es preciso resaltar que el uso de betabloqueantes en estos pacientes requiere un seguimiento riguroso para controlar la aparición de efectos adversos.

Betabloqueantes en hipertensión arterial no complicada

A pesar de la inequívoca evidencia de los beneficios de este grupo de fármacos en la CI, existe todavía una clara infrautilización de los mismos debida en parte al miedo sus potenciales efectos adversos, sobre todo en grupos de mayor riesgo que a su vez son los que más se benefician así como también a la falta de seguimiento de estos pacientes por especialistas y médicos de atención primaria (**Tabla 4**).

Diferentes estudios epidemiológicos confirman que tanto la prescripción como la adherencia al tratamiento con betabloqueantes a corto, medio y largo plazo es más

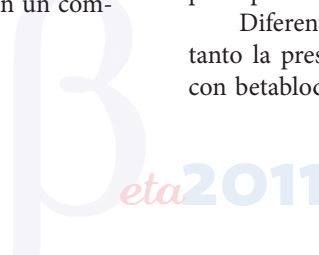


TABLA 4. Causas de infrautilización de betabloqueantes en CI crónica

Características de los pacientes	Edad avanzada Diabetes Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Enfermedad arterial periférica Infarto de miocardio previo
Otros factores	Especialidad médica Diferencias geográficas Imposibilidad de seguir al paciente Preferencia por otras familias de fármacos: calcioantagonistas....

baja de la deseada y está por debajo de lo que las guías de práctica clínica de las diferentes Sociedades Científicas recomiendan.

Se ha visto como, por ejemplo, el empleo de betabloqueantes es mayor cuando se prescriben durante el ingreso hospitalario²⁵ pero sin embargo las dosis utilizadas están por debajo de las dosis recomendadas porque a lo largo del seguimiento ambulatorio de estos pacientes, no se modifican con respecto a las dosis pautadas en el alta hospitalaria.

Los datos de los Euroaspire I, II y III²⁶⁻²⁸, señalan como el uso de esa familia de fármacos ha aumentado en Europa a lo largo de estos años, de un 60% en el Euroaspire I a un 87% en el III, pero a pesar de esto se sigue reconociendo que existe una infrautilización de los betabloqueantes en la cardiopatía isquémica.

Conclusión

Se puede decir que la evidencia de los beneficios clínicos de los betabloqueantes en la prevención y tratamiento de las complicaciones de la cardiopatía isquémica crónica es de gran peso y rigor científico por lo que hoy en día es incuestionable su prescripción y uso en este tipo de pacientes y debe justificarse la no utilización de los mismos cuando existe indicación. A pesar de esto, aún hay una infrautilización de esta familia de fármacos bien sea por desconocimiento o falta de coordinación entre las diferentes especialidades médicas que se dedican al tratamiento de esta patología.

Bibliografía

1. López-Sendón, JL; Swedberg, K ; McMurray J y col. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. Grupo de Trabajo sobre Bloqueadores Beta de la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2005;58(1):65-90.
2. Wright, R; Anderson, J; Adams, C et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non – ST- Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2011; 57 (18): 1-40.
3. van de Werf, F; Bax, J; Betriu, A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–2945.
4. Fox, K; , Alonso G, MA; Ardissino, D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-1381.
5. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. J Hypertens. 1993;11 Suppl. 4:S61-73.
6. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. BMJ. 1999:1730-7.
7. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;338:489-97.

8. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
9. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al, for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*.1998;19:1434-503.
10. Kardash MM, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB. Efficacy of once daily bisoprolol in stable angina pectoris: an objective comparison with atenolol and long term follow-up. Kohli RS, Khurmi NS, *Eur Heart J*. 1985 Oct;6(10):845-50.
11. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
12. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104 1577-9.
13. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
14. CIBIS-II Investigators and Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). *Lancet* 353: 9-13, 1999.
15. von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):20-4.
16. Pepine CJ, Cohn PE, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*. 1994;90:762-8.
17. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:231-8.
18. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol*.1996;27:311-6.
19. Packer M, Bristow M, Cohn J et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-55, 1996.
20. MERIT H-F Study group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).*Lancet* 353:2001-7,1999.
21. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:13-5.
22. DIGAMI study group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
23. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Library Plus* n° 3, 2008.
24. Paravastu SCV, Mendonca D, Da Silva A. Beta-blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Library Plus*, n°4, 2008.
25. Gislason, G; Rasmussen, J; Abildstrøm, S et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* (2006) 27 (10): 1153-1158.
26. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur Heart J*. 1997;18;1569-82.
27. Euroaspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
28. Kotseva K, Wood D, De Backer GD, et al. (The EUROASPIRE Study Group). EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-37.