

## Sustitución del Carvedilol por el Propranolol en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Fabiana Marques, Renato Barroso Pereira de Castro, Fernando Nobre, Antonio Osvaldo Pintya, Lourenço Gallo Júnior, Benedito Carlos Maciel, Marcus Vinícius Simões

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Grandes estudios clínicos empleando los betabloqueantes carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol, demostraron mejora de la sobrevida y de los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de la falta de evidencias científicas, es plausible que el efecto benéfico sea extensible a otros betabloqueantes.

**Objetivo:** Evaluar en pacientes con insuficiencia cardíaca el impacto de la sustitución del carvedilol por propranolol sobre la función ventricular izquierda, capacidad funcional, calidad de vida, niveles presóricos y control autonómico cardíaco.

**Métodos:** Veintinueve pacientes con terapéutica medicamentosa optimizada incluyendo dosis máximas toleradas de carvedilol fueron divididos en dos grupos: sustitución de carvedilol por propranolol (n=15) y manutención de carvedilol (n=14). En la condición basal, y después de 6 meses, fueron realizadas evaluaciones clínica y de laboratorio con: ventriculografía nuclear, ecocardiografía, cuestionario de Minnesota, test de caminata, MAPA y Holter.

**Resultados:** Las características de laboratorio y demográficas fueron similares en los dos grupos en la evaluación inicial. Un ajuste individualizado de la dosis de propranolol garantizó grado semejante de betabloqueo evaluado por la frecuencia cardíaca en reposo y reserva cronotrópica. La dosis media de propranolol usada fue  $109 \pm 43$  mg/día. Apenas un paciente presentó intolerancia al propranolol con retorno al carvedilol. Fue registrado un óbito no grupo propranolol. La fracción de eyección presentó aumento significativo en el grupo propranolol. Las demás variables cardiovasculares no sufrieron modificaciones significativas después del cambio de betabloqueante.

**Conclusión:** Nuestros resultados indican que la sustitución del carvedilol por propranolol en pacientes con insuficiencia cardíaca no está asociada al deterioro de la fracción de eyección, de la capacidad funcional, de la calidad de vida y de las variables cardiovasculares de control presórico y autonómico. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(1) : 107-114)

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca; betabloqueante, propranolol.

### Introducción

Las primeras evidencias de que el bloqueo adrenérgico presenta efectos benéficos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica surgieron en la década del 70 en estudios con practolol y alprenolol<sup>1,2</sup>.

Sólo a partir de la década del 90, grandes ensayos clínicos prospectivos randomizados placebo controlados con desenlace primario de mortalidad comprobaron beneficio clínico significativo con cuatro diferentes tipos de Betabloqueantes (BB) en portadores de IC: carvedilol<sup>3,4</sup>, metoprolol<sup>5</sup>, bisoprolol<sup>6</sup> y más recientemente con nebivolol<sup>7</sup>. Esas evidencias llevaron el empleo de los BB al más elevado grado de recomendación en el tratamiento de este síndrome clínico.

Con todo, el costo del tratamiento utilizando los BB recomendados con base en esas evidencias es muy elevado para gran parte de la población brasileña. Esa restricción de naturaleza socioeconómica hace que la interrupción del tratamiento o aún su no institución sea muy frecuente. Confirmando esos aspectos, el estudio Épica-Niterói, demostró que la discontinuidad de la medicación fue la primera causa de IC descompensada en pacientes atendidos en servicio público, señalando en el Brasil el factor socioeconómico como un agravante más para el manejo de esta enfermedad<sup>8</sup>. La interrupción del betabloqueante acarrea riesgos de descompensación cardíaca aguda, además de pronóstico empeorado a largo plazo con pérdida de los efectos benéficos producidos en el remodelado cardíaco<sup>9</sup>. Como consecuencia, a pesar de la falta de evidencia científica sólida, se observa en nuestro medio la utilización de propranolol en sustitución de otros betabloqueantes en portadores de IC demostrando no adherencia por restricciones socioeconómicas, una vez que el propranolol es el único BB disponible en la red pública de varias ciudades do Brasil.

**Correspondencia:** Marcus Vinícius Simões •

Avenida Bandeirantes 3900 - 14048-900 - Ribeirão Preto, SP - Brasil  
E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artículo recibido el 21/04/09; revisado recibido el 24/07/09; aceptado el 22/10/09.

En este contexto, cabe destacar que el propranolol ya fue evaluado en ensayos clínicos en IC con demostración de aumento de la fracción de eyección<sup>10</sup>, mejora en el remodelado ventricular<sup>11</sup> y de los parámetros hemodinámicos<sup>12</sup>. El estudio BHAT (*Beta-Blocker Heart Attack Trial*) evaluó la utilización de propranolol en dosis con incrementos graduales en pacientes con disfunción ventricular sintomática después de infarto agudo de miocardio. Fue observada después de 32 meses de seguimiento una reducción de mortalidad total de 35%<sup>13</sup>.

El presente estudio tiene por objetivo evaluar el efecto sobre aspectos clínicos y funcionales cardíacos del empleo de propranolol en sustitución del carvedilol en portadores de IC clínicamente estables.

## Métodos

### Casuística

Fueron, prospectivamente, investigados 29 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca (IC), definida según los criterios de Framingham<sup>14</sup>, en seguimiento clínico en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Los criterios de inclusión fueron: uso de terapéutica clínica optimizada con carvedilol en la dosis máxima tolerada, por período superior a seis meses y disfunción ventricular sistólica con FE inferior a 40% en la ventriculografía radioisotópica de reposo antes o después del inicio del tratamiento con carvedilol. Fueron excluidos del estudio los pacientes en clase funcional IV, descompensación de la IC dentro del período de 30 días que antecedieron a la admisión en el estudio, etiología isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, portadores de marcapaso, bloqueo atrioventricular de II y III grados.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Consentimiento libre y aclarado fue obtenido de todos los participantes.

### Métodos

Los pacientes incluidos fueron prospectivamente sometidos a la evaluación clínica y de laboratorio inicial, con los métodos descritos a seguir.

### Historia clínica y examen físico

Fueron obtenidos de todos los participantes la historia clínica detallada y examen físico incluyendo evaluación de la clase funcional por la New York Heart Association (CF) y tiempo de duración de la IC.

### Remodelamiento ventricular izquierdo

Los pacientes fueron sometidos a ventriculografía nuclear de reposo por la técnica de equilibrio mediante marcación del compartimento sanguíneo con agente estañoso y tecnecio-99m (25 mCi). Las imágenes sincronizadas con electrocardiograma fueron obtenidas en proyección oblicua anterior izquierda, para mejor separación septal. Se utilizó

cámara gamma digital DST SMV (Sopha Medical Vision - Twinsburg, Ohio-EUA) y método cuadro, 32 cuadros/ciclo cardíaco, 400 Kcontajes por cuadro. A partir de la construcción automática de la curva tiempo-actividad fue calculada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVE) .

Los exámenes de Doppler Ecocardiografía bidimensional con mapeo de flujo en colores transtorácico fueron realizados en equipamientos digitales acoplados a transductores de 3 a 4 MHz con recursos de segunda armónica (Sonos 5500 - Hewlett Packard, Andover, Mass, USA e Acuson Cypress -Siemens, Malvern, Pa, USA); por observadores experimentados ciegos en cuanto al grupo de investigación del paciente. Fue considerada para análisis del remodelado la medida del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDVE).

### Calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada mediante aplicación de cuestionario específico (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire), compuesto de 21 cuestiones relativas a limitaciones físicas y psicológicas encontradas en la IC. La suma total del cuestionario puede variar de 0 a 105, siendo que los menores valores indican mejor calidad de vida.

### Capacidad funcional y de la reserva cronotrópica

La distancia recorrida durante el test de caminata de 6 minutos fue utilizada para evaluación de la capacidad funcional. Los tests fueron conducidos por fisioterapeutas ciegas en cuanto al grupo de estudio al cual pertenecía el paciente . Los tests obedecieron a las normas de la *American Thoracic Society*<sup>15</sup>.

La frecuencia cardíaca (FC) fue monitoreada por medio de Frecuencímetro Polar® modelo S 810 (Polar Electro Co. LTDA. Kempele, Finland) durante el test de caminata y 15 minutos antes y después de su realización. La reserva cronotrópica fue calculada por la diferencia entre la FC pico durante esfuerzo físico y la FC en reposo pre-test.

### Presión arterial en 24 horas

Los pacientes fueron sometidos a monitoreo ambulatorio de la presión arterial en 24 horas (MAPA) por método oscilométrico usando los monitores "Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, Washington, USA) y Dyna-MAPA (Cardio Sistemas, San Pablo, Brasil)". El análisis de los datos recogidos incluye la media de las medidas de presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD).

### Control autonómico cardíaco

Se procedió en todos los participantes al monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas (Holter). Se utilizó un sistema de grabación, con registro de dos derivaciones simultáneas (CM5 e CM1). La grabación fue evaluada en microcomputadora con módulo de análisis Spacelabs (Issaquah, Washington, USA). Del procesamiento de los datos fueron extraídos y computados la frecuencia cardíaca media en 24 horas y SDNN. Los pacientes portadores de fibrilación atrial crónica o persistente fueron excluidos del análisis de variabilidad da FC.

### Seguimiento clínico

Después de la realización de la evaluación inicial, con los métodos de laboratorio descriptos, los pacientes fueron ubicados aleatoriamente en dos grupos: grupo de sustitución del carvedilol por propranolol (grupo propranolol, n=15) y grupo de manutención del uso de carvedilol (grupo carvedilol, n=14).

Los pacientes randomizados para el grupo propranolol recibieron dosis inicial de propranolol de 80 mg/día dividida en dos tomas. Las demás medicaciones en uso para tratamiento de la IC permanecieron inalteradas en los dos grupos. La dosis de propranolol fue titulada de acuerdo con a FC observada en el examen clínico en retorno ambulatorio buscando alcanzar FC semejante a la observada antes de la introducción del propranolol. A seguir, el grado de betabloqueo fue evaluado por la FC máxima en test de caminata de 6 minutos, con el objetivo de mantener la FC igual a la observada previamente a la randomización o con variación máxima de 5 latidos. Seis meses después del término de la titulación del propranolol los pacientes de los dos grupos fueron sometidos a evaluación final donde fueron utilizados los mismos métodos empleados en la evaluación inicial.

### Análisis estadístico

Para variables con distribución normal, el test *t* de Student fue aplicado para comparación de las medias entre los dos grupos investigados y el test *t* de Student apareado para comparación de las medias en el mismo grupo en las condiciones inicial y final. Las variables con distribución no normal fueron evaluadas por el test no paramétrico de Mann-Whitney, en el análisis no apareado, y por el test de Wilcoxon en el análisis apareado. El test exacto de Fisher fue utilizado para análisis de asociación entre variables categóricas. El nivel de significancia establecido en todos los testes estadísticos utilizados fue de 5%.

### Resultados

Las características generales, clínicas y de laboratorio en la evaluación inicial de los individuos de los dos grupos formados están representadas en la Tabla 1. El análisis estadístico de las variables clínicas y de laboratorio obtenidas en la evaluación inicial no presentó diferencias significativas entre los grupos, con excepción de la presencia de hiperuricemia, que fue significativamente mayor en el grupo propranolol. Hubo predominio de mujeres en el grupo carvedilol, a pesar de que la diferencia no alcanzó significancia estadística. Las dosis de las medicaciones utilizadas para tratamiento específico de la IC no presentaron diferencias relevantes entre los dos grupos experimentales (Tabla 2).

### Evolución clínica

La dosis de propranolol necesaria para mantener el grado de bloqueo  $\beta$  adrenérgico en el grupo propranolol varió entre 80 y 240 mg/día con media de  $109 \pm 43$  mg/día.

Tres pacientes presentaron necesidad de aumento temporario de la dosis de diurético después del cambio del BB, en apenas uno de ellos fue necesaria suspensión del

Tabla 1 - Características generales, clínicas y de laboratorio de los pacientes incluidos en los dos grupos de estudio

	Propranolol (n = 15)	Carvedilol (n = 14)	P
Edad (años)	54 $\pm$ 8,0	51,8 $\pm$ 9,2	0,51
Género femenino	3 (20%)	8 (57%)	0,13
Duración de la IC (años)	5,7	5,4	0,79
Uso de carvedilol (meses)	16,5 $\pm$ 11,5	19 $\pm$ 13,0	0,59
FEVE (%)	34,4 $\pm$ 10,3	38,5 $\pm$ 10,4	0,30
Ritmo cardíaco			
Sinusal	14 (93,3%)	13 (92,8%)	1
Fibrilación atrial	1 (6,7%)	1 (7,2%)	1
CF (NYHA)			
I	8 (53,3%)	8 (57,1%)	1
II	5 (33,3%)	5 (35,7%)	1
III	2 (13,3%)	1 (7,1%)	1
Etiología			
Idiopática	9 (60%)	10 (71,4%)	0,69
Hipertensiva	3 (20%)	2 (14,2%)	1
Chagásica	1 (6,6%)	1 (7,1%)	1
Alcohólica	2 (13,3%)	0 (0%)	0,48
Miocarditis	0 (0%)	1 (7,1%)	0,48
Quimioterápicos	0 (0%)	1 (7,1%)	0,48
Comorbilidades			
HAS	5 (33,3%)	6 (42,8%)	0,74
DM	3 (20%)	6 (42,8%)	0,24
Dislipidemia	2 (20%)	4 (28,5)	0,38
IRC	1 (6,6%)	0 (0%)	1
Obesidad	3 (20%)	3 (21,4%)	1
Hiperuricemia	7 (46,6%)	1 (7,1%)	0,03

FEVE - fracción de eyección del ventrículo izquierdo, CF (NYHA) - clase funcional por la New York Heart Association, HAS - hipertensión arterial sistémica, IRC - insuficiencia renal crónica, DM - diabetes mellitus.

propranolol por descompensación clínica con empeoramiento de la clase funcional sin respuesta al aumento de la dosis de diurético acompañada de descompensación de diabetes mellitus. No hubo necesidad de internación hospitalaria. El Propranolol fue suspendido en la tercera semana después de la introducción, retornándose al uso de carvedilol con la mejora de los síntomas.

Un paciente del grupo propranolol presentó descompensación y evolución a óbito durante la fase de finalización del estudio. Varios aspectos clínicos y de laboratorio indicaron que ese paciente exhibía IC avanzada y mal pronóstico. En la evaluación inicial presentaba el menor valor de FE entre todos los participantes (15%), y menor valor de distancia recorrida en el test de caminata de 6 minutos entre todos los hombres de la muestra. Fue el único

Tabla 2 - Dosis de los medicamentos utilizados para tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Medicación (mg/día)	Grupo propranolol			Grupo carvedilol		
	Inicial	Final	p	Inicial	Final	P
Carvedilol	52 ± 9,8	0		55,3 ± 14,4	54,4 ± 15,19	0,99
Captopril	125 ± 39	119 ± 52	0,99	121,8 ± 4	120,3 ± 44,2	0,99
Enalapril	23,3 ± 14,0	23,3 ± 14,0		30 ± 14,1	32,5 ± 15	0,39
Digoxina	0,10 ± 0,09	0,11 ± 0,09	0,21	0,12 ± 0,12	0,13 ± 0,11	0,75
Furosemida	45,3 ± 41,7	42,6 ± 38,4	0,56	30,0 ± 23,20	30,0 ± 23,20	0,99
Aldactone	14,1 ± 12,3	11,6 ± 12,9	0,62	16,0 ± 12,43	17,8 ± 11,72	0,75

portador de insuficiencia renal crónica de toda la casuística. Adicionalmente presentaba otros criterios de gravedad como aumento acentuado del ventrículo izquierdo (DDVE = 81 mm), capacidad funcional persistentemente reducida (CF = III) y grave reducción de la variabilidad del RR (SDNN = 52ms).

En el grupo carvedilol, dos pacientes necesitaron aumento transitorio de la dosis de diurético debido a signos de descompensación durante el período de seguimiento. No ocurrieron óbitos o internaciones en este grupo.

#### Frecuencia cardíaca y grado de bloqueo beta-adrenérgico

Los valores de la FC en reposo y de la FC máxima durante el test de caminata, así como la variación de la FC entre el esfuerzo y el reposo (reserva cronotrópica) no presentaron diferencias significativas (Tabla 3). La FC de reposo observada en los dos grupos durante la evaluación inicial presentó valores semejantes; 63,64 ± 8,63 bpm (grupo propranolol) y 65,83 ± 7,2 bpm (grupo carvedilol) con  $p = 0,49$ . Los pacientes ubicados en el grupo propranolol presentaron al final del estudio FC en reposo de 61,08 ± 8,35, reducción media de 2,56 bpm, valor no significativo estadísticamente.

La variación de la FC entre pico de esfuerzo y reposo (reserva cronotrópica) a lo largo del estudio mostró valores prácticamente idénticos en el grupo propranolol (evaluación inicial = 49,57 ± 14,78; y evaluación final = 49,41 ± 11,79;  $p = 0,71$ ) y en el grupo carvedilol (evaluación inicial = 48 ± 15,47; y evaluación final = 48,16 ± 15,60;  $p = 0,97$ ). Esos resultados muestran que el grado de betabloqueo fue semejante en los grupos a lo largo del estudio.

#### Desempeño sistólico del ventrículo izquierdo

La FEVE en la evaluación inicial no mostró diferencia significativa entre los grupos estudiados ( $p = 0,30$ ). En el grupo

propranolol la FEVE presentó aumento significativo a lo largo del seguimiento, con valores medios iniciales de 34,4 ± 10,0 y finales de 39,5 ± 11,7 ( $p = 0,048$ ). El análisis estadístico de la FEVE en el grupo carvedilol no mostró diferencia significativa entre las evaluaciones inicial y final.

Los valores del DDVE obtenidos mediante estudio ecocardiográfico en la evaluación basal y final de los individuos de los dos grupos se mostraron estadísticamente superponibles con  $p > 0,05$  tanto en el análisis entre los dos grupos como en el análisis intragrupo entre las condiciones inicial y final.

#### Capacidad funcional y calidad de vida

Tanto los valores obtenidos en el score del cuestionario de evaluación de calidad de vida, como a la distancia recorrida en el test de caminata tampoco presentaron modificaciones significativas a lo largo del estudio en ambos grupos (Tabla 4).

#### Control autonómico y de la presión arterial

Los resultados de las evaluaciones de la presión arterial no mostraron diferencias significativas entre los grupos en la evaluación inicial, en cuanto a la media de la presión arterial sistólica en 24 horas. Por otro lado, la media de la presión arterial diastólica en 24 horas fue significativamente menor en el grupo carvedilol ( $p = 0,018$ , Tabla 4). Tales resultados se mantuvieron semejantes en la evaluación final: la media de la presión arterial sistólica no presentó diferencia significativa entre los dos grupos y no se observó variación significativa en la evaluación dentro de cada grupo (inicial y final). La presión arterial diastólica mantuvo diferencia relevante en la evaluación final entre los dos grupos ( $p = 0,015$ ), pero sin alteración significativa en el análisis entre las condiciones inicial y final en cada uno de los grupos ( $p = 0,61$ ).

La variabilidad de la FC en dominio de tiempo fue

Tabla 3 - Resultados de la evaluación de la frecuencia cardíaca

	Propranolol			Carvedilol		
	Inicial	Final	P	FC inicial	FC final	p
FC reposo (bpm)	63,6 ± 8,6	61,0 ± 8,3	0,09	65,8 ± 7,2	65,9 ± 6,0	0,97
FC esfuerzo (bpm)	113,2 ± 13,4	110,5 ± 12,3	0,27	113,8 ± 17,9	114,0 ± 17,0	0,96
Variación FC (bpm)	49,5 ± 14,7	49,4 ± 11,7	0,71	48 ± 15,4	48,1 ± 15,6	0,97

FC - frecuencia cardíaca en latidos por minuto (bpm).  $p > 0,05$  para todas las comparaciones entre los grupos carvedilol y propranolol.

Tabla 4 - Resultados de la evaluación de laboratorio en las condiciones inicial y final de los dos grupos investigados

	Propranolol			Carvedilol		
	Inicial	Final	P	Inicial	Final	P
FEVE%	34,4 ±10,0	39,5 ±11,7	0,048	38,5±10,4	36,7±11,4	0,36
DDVE mm	68,2±8,9	66,0±10,0	0,11	67,4±10,4	67,5±12,2	0,91
Distancia m	570,4±65,4	554,8±85,5	0,25	524,4±72,7	517,2±71,3	0,46
Score de Minesotta	18,7±10,9	24,0±16,3	0,17	20,5±16,4	24,2±23,2	0,30
M PAS en 24 hs (mmHg)	119,3±10,9	122,4±13,5	0,81	113,6±17,4	113,0±16,9	0,86
M PAD en 24 hs (mmHg)	73,6±9,4	74,3±12,2	0,61	65,7±6,7	65,2±9,0	0,84
FC media en 24hs (bpm)	71,9±7,7	73,0±11,2	0,87	73,2±10,6	71,7±7,8	0,35
SDNN (ms)	109,9±35,7	99,9±24,5	0,11	94,7±24,5	96,3±26,3	0,60

FEVE% - fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DDVE - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, M PAS - media de presión arterial sistólica, M PAD - media de presión arterial diastólica, FC - frecuencia cardíaca, SDNN - desvío estándar del intervalo RR.

evaluada a través de la FC media en 24 horas y del SDNN, tales variables no presentaron alteraciones expresivas en los dos grupos estudiados.

## Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la sustitución del carvedilol por propranolol en paciente IC crónica estable alcanza un resultado clínico favorable en la mayoría de los pacientes, sin producir deterioro de la función sistólica ventricular izquierda, alteración de la calidad de vida y de la capacidad funcional.

Uno de los puntos centrales en el delineamiento de este estudio fue mantener el mismo grado de bloqueo adrenérgico después de la sustitución del carvedilol por el propranolol. Ese detalle metodológico llevó en consideración el concepto de que el grado de reducción de la FC obtenido con la terapéutica betabloqueante es un punto bastante relevante para obtención de la respuesta clínica en el tratamiento de la IC. Análisis retrospectivo de grandes ensayos clínicos encontró fuerte relación entre reducción de la FC, mejora en la FEVE y disminución de la mortalidad<sup>16</sup>.

En ese sentido, la dosis empleada del agente betabloqueante también tiene influencia en el resultado clínico. Los estudios MDC y CIBIS I mostraron que dosis de metoprolol y bisoprolol inferiores a las actualmente recomendadas no presentaron impacto en la morbimortalidad<sup>17,18</sup>. Se puede entonces afirmar que tanto la dosis del BB como la magnitud de reducción de la FC son de gran importancia para obtención del beneficio clínico.

La FC observada en el consultorio fue la guía inicial para ajuste de la dosis de propranolol. Para ajuste refinado de la dosis y confirmación de la manutención del grado de betabloqueo fue realizada evaluación de la FC máxima y de la reserva cronotrópica durante el test de caminata. De esa forma, mostramos que la FC en reposo, en el pico del esfuerzo y la variación de la FC durante el esfuerzo no mostraron diferencias significativas.

Ya que la FC en el pico del esfuerzo es el indicador clínico más relevante de la extensión del bloqueo adrenérgico<sup>19</sup>, el

hallazgo de valores muy semejantes de variación de la FC entre el reposo y el esfuerzo entre los dos grupos formados parece demostrar equipotencia de las dosis de los BB y grado semejante de bloqueo adrenérgico.

Las dosis necesarias para alcanzar el grado de bloqueo adrenérgico presentaron gran variación en el grupo propranolol - con valores entre 80 y 240 mg/día - lo que está en consonancia con los datos de la literatura, que muestran gran variabilidad interindividual en la concentración plasmática de propranolol<sup>20</sup>.

Los presentes resultados muestran que, en pacientes clínicamente estables, y en uso de dosis máxima tolerada de carvedilol, la transición a propranolol en la dosis inicial de 80 mg/día está asociada a una elevada tasa de éxito. Tres pacientes necesitaron aumento transitorio de la dosis de diurético después de la sustitución del BB, siendo que apenas uno de estos necesitó suspensión y retorno al carvedilol. En el grupo de manutención del carvedilol dos pacientes necesitaron igualmente aumento transitorio de dosis de diuréticos de asa por acentuación de síntomas congestivos. Por otro lado, el único óbito registrado en la cohorte se dio en paciente en uso de propranolol. con todo, ese paciente presentaba, en la evaluación inicial, varios aspectos clínicos y de laboratorio indicativos de cardiopatía muy grave y mal pronóstico, habiendo sido aleatoriamente ubicado en el grupo propranolol.

De manera general, nuestros resultados son concordantes con los relatados en otros estudios de la literatura que emplearon propranolol para tratamiento de IC crónica. Estudio previo con 56 portadores de IC por miocardiopatía dilatada inició la terapéutica betabloqueante con propranolol en dosis gradualmente crecientes y presentó tasa de intolerancia de 21%<sup>21</sup>. Maia et al<sup>11</sup> en estudio semejante con 20 portadores de IC no observaron necesidad de interrupción del propranolol en ningún paciente, mientras que, 63% de los participantes presentaron efectos colaterales transitorios durante la utilización de propranolol representados por empeoramiento de la capacidad al esfuerzo y/o signos de congestión, todos controlados con ajuste de la dosis de diuréticos. En nuestro estudio, obtuvimos una baja tasa de intolerancia (6,6%). Ese resultado está asociado probablemente al diseño del presente

estudio que investigó pacientes ya en uso crónico y estable de carvedilol por por lo menos 6 meses. Por otro lado, la casuística fue compuesta predominantemente por individuos con IC poco avanzada, lo que justifica la buena tolerancia observada.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVE) evaluada por la ventriculografía radioisotópica mostró diferencia significativa entre los dos grupos al final del estudio. Hubo aumento de 4,4% de FEVE en el grupo en que fue introducido propranolol ( $p=0,048$ ) en el período entre las dos evaluaciones. No ocurrieron variaciones significativas de la FEVE en el grupo carvedilol. Es plausible suponer que este resultado intrigante mostrando aumento de la FEVE exclusivamente en el grupo propranolol pueda deberse a la aleatoriedad vinculada al reducido número de sujetos de la muestra. De cualquier forma, tal hallazgo refuerza claramente que el uso de propranolol no se asoció a ningún efecto deletéreo sobre la función sistólica ventricular izquierda, lo que es concordante con los resultados clínicos favorables obtenidos.

Debemos también destacar que, de forma concordante a los resultados obtenidos en la evaluación secuencial de la función sistólica VE, la calidad de vida tampoco sufrió modificaciones significativas después de la sustitución del carvedilol por propranolol, corroborando los datos de buena tolerancia clínica del propranolol en esos pacientes.

Del mismo modo, la capacidad funcional evaluada por la distancia recorrida en el test de caminata de 6 minutos no demostró modificaciones significativas a lo largo del seguimiento. La distancia media en ambos grupos fue superior a 500 m, lo que está de acuerdo con otras características de la muestra estudiada configurándola como de pacientes con IC leve y de bajo riesgo.

Uno de los aspectos relevantes cuando se abordan las diferencias de acción farmacológica entre el carvedilol y propranolol está relacionado al efecto de bloqueo sobre el receptor alfa-1 producido sólo por el carvedilol. La acción vasodilatadora arteriolar periférica y consecuente reducción post-carga ventricular izquierda, mediada por el bloqueo alfa-1 parece ser importante en la inducción de mejor tolerancia al carvedilol en su fase de introducción y titulación en pacientes con IC avanzada. Mientras, hay indicios de que el bloqueo alfa-1 no tenga efecto relevante o que contribuya a los beneficios de la terapéutica a largo plazo<sup>22</sup>. Nuestros resultados mostraron efecto nulo sobre los niveles presóricos arteriales sistólicos y diastólicos después de la sustitución del carvedilol por el propranolol, reforzando las evidencias anteriores de que el bloqueo alfa-1 tendría poco efecto en el control de la presión arterial en la terapia a largo plazo con carvedilol.

El control autonómico cardíaco fue evaluado por el SDNN, índice global de variabilidad de la FC que representa el desvío estándar de todos los intervalos RR. La reducción de los valores de SDNN refleja el aumento del tono adrenérgico e implica una mayor gravedad de la IC. Valor de SDNN abajo de 70 ms es predictor independiente de mortalidad<sup>23,24</sup>.

Los valores medios de SDNN encontrados en este estudio en ambos grupos fueron superiores a 70 ms. Tal perfil favorable de variabilidad de la FC puede ser consecuencia del uso previo de BB ya que se ha demostrado que el uso crónico de carvedilol actúa favorablemente sobre el tono autonómico en portadores de IC<sup>25,26</sup>. Después de la sustitución del carvedilol no ocurrieron modificaciones significativas en los valores de SDNN, lo que sugiere que el propranolol mantuvo efecto semejante al carvedilol sobre la modulación del tono adrenérgico.

### Limitaciones del estudio

Debemos destacar que el número de pacientes fue relativamente pequeño lo que puede haber perjudicado la identificación de diferencias entre los dos grupos.

El hecho de que el estudio no haya sido doble ciego puede haber causado influencia en la evaluación de la calidad de vida hecha por el cuestionario de Minnesota. Con todo, a pesar de que los pacientes sabían su condición en el estudio, los operadores que ejecutaron los exámenes complementarios eran ciegos en cuanto a la ubicación de cada individuo en el estudio.

### Conclusiones

La sustitución de carvedilol por propranolol en portadores de IC no isquémica, clínicamente estable con terapéutica medicamentosa optimizada incluyendo uso crónico de carvedilol en dosis máxima tolerada presentó baja tasa de intolerancia y no se asoció a deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, de la calidad de vida, de la capacidad funcional, del control autonómico y de la presión arterial.

Nuestros resultados sugieren que en portadores de IC que presentan baja adherencia al carvedilol por limitaciones financieras, el propranolol puede ser una alternativa con buenas posibilidades de éxito terapéutico a corto plazo. Esos resultados señalan la necesidad de estudio clínico más amplio con el objetivo de confirmar el papel benéfico del propranolol en el tratamiento de la IC sistólica crónica.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la disertación de Maestría de Fabiana Marques por la Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

### Referencias

1. Waagstein F, Hjalmarson A C, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J*. 1974; 36 (11): 1109-21.
2. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975; 37 (10): 1022-36.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Collucci W, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U S Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334 (21): 1349-55.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344 (22): 1651-8.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2001-7.
6. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9-13.
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26 (3): 215-25.
8. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, et al. Epidemiology of decompensated heart failure in the city of Niterói - EPICA - Niterói Project. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 82 (2): 125-8.
9. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Berg C, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation*. 1989; 80 (3): 551-63.
10. van Campen LCMC, Visser F, Visser CA. Ejection fraction improvement by  $\beta$ -blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 32 (1): S31-5.
11. Maia ER, Villacorta H, Subietta GC, Munhoz C, Romeu-Filho LJM, Mesquita ET. Use of propranolol in heart failure patients: safety, tolerability, and effects on left ventricular function. *Rev Port Cardiol*. 2001; 20 (4): 383-99.
12. Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Verma S, Kamlakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996; 2 (4): 273-7.
13. Chadda KK, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986; 73 (3): 503-10.
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441-6.
15. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Crit Care Med*. 2002; 166 (1): 111-7.
16. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (6): 865-9.
17. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993; 342 (8885): 1441-6.
18. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994; 90 (4): 1765-73.
19. De Mey C, Breithaupt-Grogler K, Schloos J, Palm D, Belz GG. Reproducibility and consistency of the responses to supine bicycle ergometry: evaluation in conjunction with  $\beta$ -1 adrenoceptor occupancies. *Br J Clin Pharm*. 1994; 38 (5): 480-3.
20. Chidsey CA, Morselli P, Bianchetti G, Marganti A, Leonetti G, Zanchetti A. Studies of the absorption and removal of propranolol in hypertensive patients during therapy. *Circulation*. 1975; 52 (2): 313-8.
21. Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Verma S, Kamlakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996; 2 (4): 273-7.
22. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996; 94 (11): 2817-25.
23. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic values of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol*. 2002; 90 (1): 24-8.
24. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21 (6): 475-82.
25. Malfatto G, Facchini M, Branzi G, Riva B, Sala L, Perego GB. Long-term treatment with the beta-blocker carvedilol restores autonomic tone and responsiveness in patients with moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 42 (1): 125-31.
26. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta adrenergic blocking agent carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1612-8.