

# Efectos del carvedilol en la capacidad funcional, función ventricular izquierda, catecolaminas y estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Pablo Castro<sup>a</sup>, Osvaldo Pérez<sup>a</sup>, Douglas Greig<sup>a</sup>, Guillermo Díaz-Araya<sup>b,d</sup>, Francisco Moraga<sup>c</sup>, Mario Chiong<sup>c</sup>, Rodrigo Troncoso<sup>c</sup>, Ivonne Padilla<sup>a</sup>, Jose L. Vukasovic<sup>e</sup>, Ramón Corbalán<sup>a</sup> y Sergio Lavandero<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Universidad Católica de Chile.

Santiago de Chile. <sup>b</sup>Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica. Hospital Clínico Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. <sup>c</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Clínico

Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. <sup>d</sup>Centro FONDAP Estudios Moleculares de la Célula.

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Santiago de Chile.

<sup>e</sup>Hospital Salvador. Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

**Introducción y objetivo.** El carvedilol es un antagonista adrenérgico con acción antioxidante y un demostrado beneficio sobre la mortalidad en insuficiencia cardíaca. El objetivo de este estudio es evaluar, en pacientes con insuficiencia cardíaca, diversos parámetros clínicos y de la función ventricular izquierda, así como el grado de estrés oxidativo y el estado neurohormonal, antes y después de 6 meses de tratamiento con carvedilol.

**Pacientes y método.** Se incluyó a 30 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable sin tratamiento con bloqueadores beta, con capacidad funcional II-III y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40%. Se midió el índice de Mahler, la distancia recorrida en 6 min, el consumo de oxígeno *peak*, la FEVI y las concentraciones circulantes de noradrenalina y estrés oxidativo basales y tras 6 meses de tratamiento con carvedilol.

**Resultados.** La edad promedio fue de  $59 \pm 2$  años y 23 eran varones. Se observó una mejoría clínica según el índice de Mahler (basal de 6,8 frente a 11,0 puntos;  $p = 0,001$ ) y un aumento en la distancia recorrida en 6 min ( $499 \pm 18$  a  $534 \pm 17$  m;  $p = 0,032$ ), sin cambios en el consumo de oxígeno pico. La FEVI aumentó del  $24 \pm 1$  al  $31 \pm 2\%$  ( $p = 0,003$ ). El malondialdehído plasmático disminuyó a los 6 meses ( $2,4 \pm 0,2$  a  $1,1 \pm 0,2$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ). No se observaron cambios significativos en los valores plasmáticos de catecolaminas ni en las actividades enzimáticas antioxidantes.

**Conclusiones.** El tratamiento con carvedilol durante 6 meses en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asoció a una mejoría clínica, un aumento de la función ventricular izquierda y una disminución del malondialdehído plasmático, sin cambios en los valores de catecolaminas circulantes.

Financiado por FONDECYT 1010992.

Correspondencia: Dr. P. Castro.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marcoleta, 347. Santiago de Chile. Chile.  
Correo electrónico: pcastro@med.puc.cl

Recibido el 5 de enero de 2004.

Aceptado para su publicación el 5 de agosto de 2004.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Bloqueadores beta. Estrés oxidativo. Catecolaminas.*

## Effects of Carvedilol on Functional Capacity, Left Ventricular Function, Catecholamines and Oxidative Stress in Patients With Chronic Heart Failure

**Introduction and objective.** Carvedilol is an antioxidant and adrenergic antagonist with demonstrated benefits in terms of mortality from heart failure (HF). The aim of the present study was to evaluate clinical parameters, left ventricular function, oxidative stress levels and neurohumoral status at baseline and after 6 months of treatment with carvedilol in patients with chronic HF.

**Patients and method.** Thirty patients with chronic HF that was stable without beta blocker treatment were included. Functional class was II or III, and left ventricular ejection fraction (LVEF) was < 40%. Mahler score, distance walked in 6 min, peak oxygen consumption, LVEF, plasma catecholamine (norepinephrine) concentration and oxidative stress parameters were evaluated at baseline and after 6 months of treatment with carvedilol.

**Results.** Mean age was 59 (2) years, and 23 patients were men. After 6 months of treatment there were clinical improvements as measured by the Mahler score (from 6.8 to 11.0 points;  $P = .001$ ) and the 6-min walk distance (from 499 [18] to 534 [17] m;  $P = .032$ ), but no changes in peak oxygen consumption. The LVEF increased from 24 (1) to 31 (2)% ( $P = .003$ ). In patients with chronic HF, plasma malondialdehyde concentration was significantly lower after 6 months (decrease from 2.4 [0.2] to 1.1 [0.2]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $P < .001$ ). No significant changes were observed in plasma catecholamine levels or antioxidant enzyme activities.

**Conclusions.** In patients with chronic HF, carvedilol treatment for 6 months was associated with clinical improvements, increased left ventricular function and decreased plasma concentrations of malondialdehyde, with no changes in plasma catecholamine levels.

**Key words:** *Heart failure. Beta blockers. Oxidative stress. Catecholamines.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

GSH-Px: glutatión peroxidasa.  
MDA: malondialdehído.  
CAT: catalasa.  
SOD: superóxido dismutasa.  
FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.  
PAS: presión arterial sistólica.  
PAD: presión arterial diastólica.

## INTRODUCCIÓN

Pese a los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ésta se asocia con un mal pronóstico<sup>1-3</sup>. Es esencial mejorar la comprensión de los mecanismos que contribuyen a su progresión para implementar nuevas estrategias terapéuticas que modifiquen su evolución.

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la terapia con bloqueadores betaadrenérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>4,5</sup>. Se ha demostrado que con esta terapia, además del tratamiento convencional, se obtiene una mejoría en la capacidad funcional, la función ventricular izquierda y las expectativas de supervivencia en pacientes con distintos grados de compromiso de la capacidad funcional<sup>6-8</sup>.

La insuficiencia cardíaca se asocia con un aumento de la actividad adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>9,10</sup>. Al mismo tiempo, se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca se asocia con una elevación plasmática de los marcadores de estrés oxidativo<sup>11-13</sup>.

Entre los bloqueadores beta disponibles, el carvedilol resulta particularmente atractivo por poseer, además de una acción vasodilatadora, un efecto antioxidante directo. Su acción antioxidante, junto con la reducción de la actividad simpática, puede contribuir a disminuir el grado de estrés oxidativo<sup>14,15</sup>. Sin embargo, su efecto sobre los valores de catecolaminas circulantes es contradictorio<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con carvedilol durante 6 meses en pacientes con insuficiencia cardíaca en diversos parámetros clínicos, la función ventricular izquierda, el grado de estrés oxidativo y el estado neurohormonal.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en capacidad funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA), previa aprobación del Comité de Ética de nuestra institución y firma de un consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: *a*) fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) determinada por ventriculografía con isótopos radiactivos < 40%; *b*) tratamiento médico convencional con digital, diuréticos e inhibidores de la enzima

de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina, y *c*) situación clínica estable durante las últimas 4 semanas. Se excluyó a los pacientes con: *a*) angina inestable o infarto de miocardio en los últimos 6 meses; *b*) cirugía coronaria o angioplastia en los últimos 6 meses; *c*) hipertensión arterial no controlada definida como presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) > 100 mmHg; *d*) miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita o enfermedad valvular significativa, y *e*) enfermedades sistémicas concomitantes que afectan al metabolismo del malondialdehído (MDA), como creatinina > 2 mg/dl, enfermedades autoinmunes, neoplasias, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y situaciones de inflamación aguda y crónica. No hubo modificaciones en la terapia durante el período de estudio que pudiesen alterar el estrés oxidativo.

## Tratamiento con carvedilol

Los pacientes fueron tratados con carvedilol durante 6 meses, con una dosis inicial de 3,125 mg 2 veces al día e incrementos progresivos (6,25; 12,5 y 25 mg) cada 2 semanas, según la tolerancia, hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg 2 veces al día.

## Evaluaciones

Se realizaron las siguientes evaluaciones en condiciones basales y a los 6 meses de tratamiento:

– Evaluación clínica: se utilizaron la capacidad funcional según la NYHA y el índice de Mahler<sup>16</sup>. El índice de Mahler evalúa la magnitud de la disnea y asigna una puntuación de 0-4 (4 = normal y 0 = alteración grave) a 3 variables: alteración funcional, magnitud de la tarea y magnitud del esfuerzo. Con la suma de la puntuación de las 3 categorías se obtuvo la puntuación basal.

– Función ventricular: la FEVI se determinó mediante una inyección de <sup>99</sup>Tc-sestamibi y la obtención de imágenes con tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) gammacámara (Genesys, ADAC, Milpitas, California), equipada con un colimador de alta resolución. Las imágenes fueron obtenidas con 64 proyecciones en 20 s.

– Capacidad de ejercicio: distancia recorrida en 6 min y consumo de oxígeno *peak* medido en el test cardiopulmonar. En el test de distancia recorrida en 6 min, cada paciente caminó en una superficie de 20 m de longitud, dura, intrahospitalaria, monitorizado e incentivado por un quinesiólogo entrenado, y se midió la saturación de oxígeno al inicio y al finalizar la prueba. En cuanto al test cardiopulmonar, se realizó una prueba de ejercicio máximo limitado por los síntomas según el protocolo de 3 min de Naughton (Treadmill Marquette) con la medición concomitante de los gases

respiratorios a través de un neumotacógrafo bucal y de la saturación de oxígeno no invasiva.

– Estrés oxidativo: MDA y antioxidantes enzimáticos, actividad de la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px). Se obtuvieron en cada paciente 20 ml de sangre venosa periférica. Después de centrifugar a 3.000 rpm durante 10 min a 4 °C, el plasma se almacenó a –20 °C. Los eritrocitos se lavaron 3 veces con una solución salina, se lisaron agregando 0,1 ml de agua destilada y se almacenaron a –20 °C. El valor del MDA plasmático se determinó midiendo el contenido de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)<sup>17</sup> y sus valores se expresaron como  $\mu\text{mol/l}$ . La medición de actividad de la SOD se realizó según método descrito por Misra et al<sup>18</sup>. El grado de oxidación se determinó por fotocolorimetría a 480 nm. La actividad se expresó como unidades (U) por mg de hemoglobina (Hb). La CAT se determinó según el método descrito por Beers et al<sup>19</sup>. La actividad se expresó como U (nmoles  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ ) por g Hb. La GSH-Px se cuantificó con el método descrito por Paglia et al<sup>20</sup> y se expresó como U (nmoles NADPH oxidado/min) por g Hb.

– Perfil neurohormonal. Los valores circulantes de adrenalina y noradrenalina se determinaron en muestras obtenidas por vía venosa periférica tras un período de reposo de 30 min en posición supina. Las mediciones se repitieron durante el ejercicio máximo según el protocolo de Naughton. Las catecolaminas se determinaron por HPLC y un equipo comercial (Chromosystems Instruments and Chemical GmbH, Heimbürgstr 3, D-81243, Munchen, Alemania). Las variaciones interensayos e intraensayos fueron del 6 y del 5%, respectivamente.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media  $\pm$  error estándar. Se utilizó el test de la t de Student para muestras emparejadas para comparar las evaluaciones basales y a los 6 meses y las determinaciones neurohormonales antes y después del ejercicio. Los cambios en la FEVI se correlacionaron con los cambios en los valores de MDA mediante el test de correlación lineal de Pearson. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, 2 no toleraron el fármaco, por lo que el tamaño de la muestra se redujo a 30 pacientes. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad promedio fue  $59 \pm 2$  años (rango, 47-71 años), 23 eran varones y 7, mujeres. La etiología de la insuficiencia cardíaca fue isquémica en 16 casos (53%) y miocardiopatía dilatada no isquémica en 14 (47%). Un total de 25 pacientes estaba en ritmo sinusal y 5, en fibrilación auricular. Se observaron bloqueos completos de

TABLA 1. Características basales de los pacientes

n	30
Edad, años	$59 \pm 2$
Varones/mujeres, n	23/7
Etiología	
Isquémica, n (%)	16 (53)
No isquémica, n (%)	14 (47)
Capacidad funcional NYHA II/III	16/14
Hipertensión arterial, n (%)	17 (57)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (17)
Hipercolesterolemia, n (%)	7 (23)
Tabaquismo, n (%)	7 (23)
Fibrilación auricular, n (%)	5 (17)
Diámetro diastólico VI, promedio $\pm$ EE (mm)	$69 \pm 2$
Diámetro sistólico VI, promedio $\pm$ EE (mm)	$58 \pm 2$
Fracción de eyección VI (%)	$24 \pm 1$
IECA, n (%)	24 (80)
Furosemida, n (%)	23 (77)
Digoxina, n (%)	16 (53)
Espironolactona, n (%)	18 (62)
Estatinas, n (%)	6(20)

VI: ventrículo izquierdo; EE: error estándar; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

las ramas izquierdas y derechas en 10 y 10 pacientes, respectivamente. Todos los pacientes fueron tratados con carvedilol, con una dosis promedio de 25 mg/día (rango, 6,25-50 mg/día). En el 58,8% de los pacientes, la dosis fue  $\geq 25$  mg.

### Respuesta clínica

Tras el tratamiento con carvedilol, la PAS se redujo de  $127 \pm 4$  a  $115 \pm 4$  mmHg ( $p = 0,24$ ), la PAD de  $75 \pm 2$  a  $65 \pm 2$  mmHg ( $p = 0,72$ ) y la frecuencia cardíaca de  $78 \pm 2$  a  $65 \pm 2$  lat/min ( $p = 0,001$ ).

Al inicio del estudio, 16 pacientes se encontraban en la capacidad funcional II y 14, en la III. Después de 6 meses de tratamiento con carvedilol, 8 pacientes estaban en la clase funcional I, 13 en la II y 9 en la III. El índice de Mahler aumentó en forma significativa de  $6,8 \pm 1,6$  a  $11,0 \pm 3,0$  puntos ( $p = 0,001$ ). La FEVI se incrementó de manera significativa del  $24 \pm 1$  al  $31 \pm 2\%$  ( $p = 0,003$ ) y se observó un aumento significativo de la distancia recorrida en 6 min ( $499 \pm 18$  a  $534 \pm 17$  m;  $p = 0,03$ ).

En el test cardiopulmonar se observó una reducción de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada ( $143 \pm 4$  a  $125 \pm 7$  lat/min;  $p < 0,001$ ) y una disminución en la PAS ( $143 \pm 6$  a  $133 \pm 6$  mmHg;  $p = 0,01$ ) y la PAD máximas ( $88 \pm 3$  a  $80 \pm 4$  mmHg;  $p = 0,04$ ). El producto de la PAS y la frecuencia cardíaca máxima disminuyó de forma significativa ( $21.879 \pm 1.137$  a  $16.625 \pm 1.363$ ;  $p < 0,001$ ). No se observaron modificaciones significativas en el consumo de oxígeno *peak* ni el umbral anaeróbico ( $17 \pm 1$  a  $17 \pm 1$  ml/kg/min;  $p = 0,13$  y  $14 \pm 1$  a  $14 \pm 1$ ;  $p = 0,16$ , respectivamente).

TABLA 2. Valores plasmáticos de noradrenalina basales y a los 6 meses de tratamiento con carvedilol

Catecolaminas (pg/ml)	Valor normal	Basal	6 meses	p*
Noradrenalina preejercicio	95-446	659 ± 571	578 ± 556	0,72
Noradrenalina postejercicio		2.445 ± 1.213	2.436 ± 1.584	0,91

\*p = basal v/s 6 meses.

TABLA 3. Parámetros de estrés oxidativo basales y a los 6 meses de tratamiento con carvedilol

	Valor normal	Basal	6 meses	p*
MDA, $\mu\text{mol/l}$	0,91 ± 0,1	2,4 ± 0,2	1,1 ± 0,2	< 0,001
CAT, U/g Hb	192,9 ± 7,7	84 ± 9	116 ± 12	0,06
SOD, U/g Hb	1,33 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,51
GSH-Px, U/g Hb	33 ± 1	65 ± 4	64 ± 5	0,68

MDA: malondialdehído; CAT: catalasa; SOD: superóxido dismutasa; GSH-Px: glutatión peroxidasa. Los valores se expresan como media ± error estándar. \*p = basal v/s 6 meses.

### Respuesta de catecolaminas y estrés oxidativo

Los valores basales de noradrenalina antes y después del ejercicio se encontraban elevados respecto a los de los sujetos sanos. Los valores no se modificaron a los 6 meses de tratamiento con carvedilol (tabla 2).

El nivel basal de MDA estaba elevado respecto al de sujetos sanos ( $2,4 \pm 0,2$  frente a  $0,9 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ ) y se redujo significativamente a los 6 meses de tratamiento con carvedilol ( $1,1 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ). Las actividades de los sistemas antioxidantes enzimáticos (SOD, CAT y GSH-Px) estaban disminuidas y no se modificaron con el tratamiento con carvedilol (tabla 3). No hubo correlación entre la disminución del estrés oxidativo con la mejoría de la función ventricular ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,42$ ).

### DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia a una mejoría de la capacidad funcional y la función ventricular izquierda y a una disminución del estrés oxidativo. Aunque se observó una mejoría de la distancia recorrida en 6 min, el consumo de oxígeno *peak* no se modificó.

El tratamiento con carvedilol fue bien tolerado, en concordancia con lo publicado sobre el tratamiento con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca<sup>21</sup>. Sólo 2 pacientes (6,2%) no pudieron ser incluidos debido a hipotensión o bradicardia. Tras iniciar el tratamiento, la tolerancia al carvedilol puede ser facilitada por el efecto vasodilatador debido a la función alfa-bloqueadora del fármaco. Aunque en el estudio de Kukin et al<sup>22</sup> se comparó carvedilol con un bloqueador beta sin propiedad bloqueadora alfaadrenérgica, como metoprolol, no se encontraron diferencias en la tole-

rancia de ambos fármacos<sup>22</sup>. La dosis promedio diaria de carvedilol en los pacientes de este estudio fue 25 mg. Esta dosis ha sido beneficiosa para la función ventricular izquierda y la mortalidad de los pacientes, aunque el máximo beneficio se ha descrito con dosis de 50 mg/día<sup>4</sup>.

Estudios previos han demostrado consistentemente que carvedilol mejora la capacidad funcional y la sintomatología de la insuficiencia cardíaca<sup>23</sup>, lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio y retarda, además, la progresión de la enfermedad<sup>24</sup>. Nuestros pacientes presentaron mejoría de la capacidad funcional de la NHYA y del grado de disnea según el índice de Mahler. La distancia recorrida en 6 min aumentó, pero el consumo de oxígeno *peak* no se modificó. En un estudio previo se demostró un aumento significativo del consumo de oxígeno *peak* con carvedilol<sup>22</sup>; sin embargo, los pacientes presentaban menores valores basales de consumo de oxígeno. Es posible que con una muestra más amplia o con pacientes con un peor consumo de oxígeno, la magnitud del beneficio alcance la significación estadística.

En varios estudios se ha demostrado que carvedilol produce un aumento significativo de la FEVI, comparado con placebo, de un 5-11%<sup>25,26</sup>. Este efecto se observó en los primeros 4 meses del tratamiento y se mantuvo durante al menos 2 años<sup>27</sup>. En nuestro estudio, después de 6 meses de tratamiento con carvedilol se observó un incremento significativo de la FEVI del 7% (24-31%), lo que concuerda con los datos descritos. Es posible que los cambios en la clase funcional y en la función ventricular izquierda se expliquen en parte por la reducción del trabajo cardíaco en estos pacientes, objetivado por la reducción significativa de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

En la insuficiencia cardíaca hay una exagerada activación del sistema nervioso simpático<sup>10</sup>. La mayor actividad simpática se refleja en un incremento de 2 a 3

veces de los valores plasmáticos circulantes de noradrenalina, además del incremento de las concentraciones de dopamina y adrenalina<sup>9</sup>. Esta activación neurohormonal ocurre incluso en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática y se exagera con la mayor severidad de la insuficiencia cardíaca<sup>10</sup>.

Frente a niveles similares de ejercicio, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una mayor elevación de la noradrenalina circulante que los sujetos normales<sup>28</sup>. La magnitud del incremento de la noradrenalina plasmática se ha relacionado con una mortalidad cardíaca más elevada<sup>29</sup>.

Recientemente, se ha postulado que parte de los efectos deletéreos de la activación neurohumoral, y en especial de las catecolaminas, podría estar mediado por un aumento del estrés oxidativo<sup>22,30</sup>. En estudios experimentales se ha observado que los radicales libres de oxígeno se producen en el miocardio disfuncional y pueden causar daño en los cardiomiocitos<sup>31,32</sup>. Paralelamente, los radicales libres median los efectos apoptóticos e hipertróficos de las citocinas en el miocardio<sup>33,34</sup>. Desde el punto de vista clínico se ha establecido que el grado de estrés oxidativo se correlaciona con la severidad de los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>35</sup>.

Los efectos favorables de los bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca podrían ser atribuidos a su capacidad de modular la liberación presináptica de noradrenalina<sup>36</sup>, así como a la disminución de la frecuencia cardíaca, el antagonismo del efecto tóxico directo mediado por catecolaminas en el miocardio y la modulación de la energética regional<sup>15</sup>. Al respecto, Kaye et al<sup>15</sup> no demostraron una reducción de la actividad simpática regional en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con carvedilol<sup>15</sup>. En nuestro estudio tampoco observamos diferencias en los niveles de catecolaminas, tanto antes como después del ejercicio, después de 6 meses de terapia con carvedilol. Es posible que el beneficio del carvedilol pueda explicarse principalmente por una vía protectora en el receptor contra los efectos tóxicos de las catecolaminas en el corazón.

Nakamura et al<sup>15</sup> demostraron, en biopsias miocárdicas de 23 pacientes con insuficiencia cardíaca, que el estrés oxidativo, evaluado a través de la medición de la proteína modificada 4-hydroxy-2-nonenal citosólica, estaba aumentado respecto al de los sujetos control<sup>14</sup>. Además, el tratamiento durante 9 meses con carvedilol redujo el grado de estrés oxidativo. Nosotros observamos una disminución significativa de MDA plasmático tras 6 meses de tratamiento con carvedilol, mientras que los sistemas antioxidantes enzimáticos no experimentaron variación. Es posible que el carvedilol produzca este efecto por un mecanismo intrínseco distinto al de estos sistemas antioxidantes. Sin embargo, no se observó una correlación entre la reducción del estrés oxidativo y la mejoría de la función ventricular izquierda, de manera que otros mecanismos de acción de los

bloqueadores beta no relacionados con su efecto antioxidante participarían en el remodelamiento ventricular.

La principal limitación de nuestro estudio es el reducido número de pacientes. Si bien la mayoría de los resultados alcanzados concuerda con los de publicaciones previas, no podemos inferir que la reducción significativa del estrés oxidativo encontrada en este estudio contribuya a mejorar la capacidad funcional y la función ventricular izquierda, o que sea una consecuencia de esta mejoría. Por ello, estimamos necesario estudiar una casuística más amplia para poder aclarar la interpretación de nuestro estudio, además de demostrar una relación temporal entre la mejoría del estrés oxidativo y, como consecuencia, de la clínica y de la FEVI. La dosis media alcanzada de carvedilol, menor a la descrita en la bibliografía, podría haber sido insuficiente para conseguir su máximo efecto antioxidante. Además, también es pertinente mencionar las limitaciones de nuestro marcador de estrés oxidativo efectuado en sangre periférica para evaluar el efecto del carvedilol en el estrés oxidativo y el remodelamiento cardíaco, sin contar con determinaciones en el miocardio. En estos momentos estamos evaluando otras técnicas de medición del estrés oxidativo que podrían ser de utilidad. Finalmente, nuestro estudio no tiene un grupo control por el claro beneficio de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, los pacientes no sufrieron cambios significativos en el tratamiento durante el período de estudio.

En resumen, en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, con capacidad funcional II a III de la NYHA, después de 6 meses de tratamiento con carvedilol se observó una mejoría significativa de la capacidad funcional y la función ventricular, así como una disminución del estrés oxidativo, sin cambios en los valores de catecolaminas plasmáticas y en las actividades de las enzimas antioxidantes. La disminución del estrés oxidativo no se correlacionó con la mejoría de la función ventricular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
2. Dargie HJ, McMurray JV, McDonagh TA. Heart failure, implications of the true size of the problem. *J Intern Med* 1996;239:309-15.
3. Martínez-Sellés M, García JA, Prieto L, Frades E, Muñoz R, Díaz O, et al. Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:579-86.
4. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger R, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
5. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in pa-

- tients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-6.
6. Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. For the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
  7. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
  8. MERITH-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL. Randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-9.
  9. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TV, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370.
  10. Francis GS, Benedict C, Jhonstone DE, Kirklin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
  11. Givertz M, Colucci W. New targets for heart failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. *Lancet* 1998;352:S134-8.
  12. Keith M, Geranmayegan A, Sole M, Kurian R, Robinson A, Omram AS, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1352-6.
  13. Mallat Z, Philip I, Lebret M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub>α in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilation and progression to heart failure. *Circulation* 1998;97:1536-9.
  14. Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, Nakishita M, Ohta K, Nagase S, et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation* 2002;105:2867-71.
  15. Kaye D, Johnston L, Vaddadi G, Brunner-LaRocca H, Jennings GL, Esler M. Mechanisms of carvedilol action in human congestive heart failure. *Hypertension* 2001;37:1216-21.
  16. Mahler D, Weinberg D, Wells C, Feinstein A. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;6:751-8.
  17. Díaz-Araya G, Naranjo L, Godoy L, Squella J, Letelier M, Núñez-Vergara L. Antioxidants effects of 1,4-dihydropyridine and nitroso aril derivatives on brain cerebral slices. *Gen Pharmacol* 1998;31:385-91.
  18. Misra H, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-5.
  19. Beers R, Sizer I. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952;195:133-40.
  20. Paglia D, Valentine W. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
  21. González-Juanatey J, Alegría E, García V, Pérez G, Ruiz J, Espinosa JS, et al. Empleo de bisoprolol en la insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio BISOCOR. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:873-9.
  22. Kukin M, Kalman J, Charney R, Levy D, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, et al. Prospective randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645-51.
  23. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506.
  24. Gilbert EM, Shusterman N, Young S. For the Carvedilol Heart Failure Study Group: carvedilol reduces the risk of clinical deterioration in chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:1-664.
  25. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Circulation* 1995;92:212-8.
  26. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;346:375-80.
  27. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Larrain JR, Robertson AD, Bristow MR, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1201-5.
  28. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80:314-23.
  29. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
  30. Khaper N, Rigatto C, Seneviratne C, Li T, Singal PK. Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischaemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:3335-44.
  31. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Kan D, Hattori N, et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res* 1999;85:357-63.
  32. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, Stern MD, Zweier JL. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991;266:2354-61.
  33. Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, Chang DL, Pagano PJ, Singh K, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999;85:147-53.
  34. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor and angiotensin II. *Circulation* 1998;98:794-9.
  35. Kirshenbaum L, Singal P. A relative deficit in antioxidant reserve may contribute to cardiac failure. *Am J Cardiol* 1990;6:47-9.
  36. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a B<sub>2</sub>-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation* 1999;99:2402-7.