

Betabloqueadores y Operaciones No Cardíacas: ¿Qué cambia después del Estudio POISE?

Danielle Menosi Gualandro, Daniela Calderaro, Pai Ching Yu, Andre Coelho Marques, Bruno Caramelli

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

Sólo en el año 2007 se realizaron poco más de 3 millones de internaciones quirúrgicas en Brasil. Con el aumento de la sobrevivencia de la población, pacientes mayores, con más comorbilidades y, por lo tanto de mayor riesgo, están siendo operados¹. La ocurrencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) en el postoperatorio tiene alta mortalidad, prolonga el tiempo de internación hospitalaria y aumenta su costo². Por lo tanto, existe la necesidad de implementar estrategias para reducir el índice de complicaciones cardíacas postoperatorias.

En la última década se han utilizado betabloqueadores para la protección cardíaca en el perioperatorio, siendo recomendados para pacientes con diagnóstico cardíaco y pacientes con alto riesgo según el algoritmo del *American College of Physicians*, de acuerdo con la I Directriz de Evaluación Perioperatoria de la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC)³. No obstante, para pacientes de menor riesgo, este beneficio todavía no está establecido. En mayo de 2008, el estudio POISE fue publicado en el *The Lancet*, sugiriendo que los betabloqueadores podrían ser perjudiciales en el perioperatorio debido a un aumento del número de accidentes vasculares cerebrales (AVC) en pacientes que recibieron betabloqueadores, aunque entre ello haya habido una disminución en el número de IAM⁴. Este estudio causó polémica entre médicos, pacientes y periodistas.

El mecanismo por el cual el betabloqueador reduce eventos cardíacos todavía no está totalmente aclarado. Se sabe que éste mejora la relación entre la oferta y el consumo de oxígeno del miocardio por la disminución de la frecuencia cardíaca; previene la isquemia; aumenta el llenado de las coronarias en la diástole; reduce el área del IAM; estabiliza las placas coronarias; y aumenta el umbral para fibrilación ventricular en la presencia de isquemia miocárdica.

Aún en la década de 1990, Mangano et al.⁵ publicaron el primer estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado

por placebo, que incluyó 200 pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida o con dos o más factores de riesgo para EAC (edad \geq 65 años, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, colesterol total \geq 240 mg/dl o diabetes), y que serían sometidos a procedimientos quirúrgicos no cardíacos. Los pacientes recibieron atenolol o placebo en la inducción anestésica hasta el 7º postoperatorio y tuvieron seguimiento por dos años. Después de este período, los pacientes que recibieron atenolol presentaron mayor sobrevivencia (90% en el grupo atenolol y 79% en el grupo placebo, $p = 0,019$) y menor número de eventos (IAM, angina inestable, insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización miocárdica): 16 en el grupo atenolol y 32 en el grupo placebo ($p = 0,008$), estableciendo el beneficio del uso de los betabloqueadores en esta población. A seguir, Poldermans et al.⁶ establecieron el beneficio de los betabloqueadores en una población de alto riesgo que sería sometida a cirugías vasculares. Ciento doce pacientes con ecocardiograma con estrés con dobutamina positivo para isquemia miocárdica y edad $>$ 70 años, angina, IAM previo, historia de insuficiencia cardíaca, diabetes o arritmia ventricular fueron randomizados para recibir bisoprolol, desde la semana anterior hasta un mes después de la operación o tratamiento convencional. Este estudio debió ser interrumpido precozmente debido a una mayor mortalidad del grupo sin betabloqueador 17% x 3,4%; $p = 0,02$) y mayor número de IAM (7% x 0%; $p < 0,01$).

Sin embargo, todavía restaba una duda: si para pacientes de menor riesgo quirúrgico la utilización de betabloqueadores también sería benéfica. En 2005, Lindenauer et al.⁷ realizaron un gran estudio de cohorte retrospectivo con 663.635 pacientes que fueron sometidos a intervenciones no cardíacas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos (con x sin betabloqueador) y separados por el índice cardíaco revisado de Lee (RCRI). El RCRI es un score para evaluación de riesgo cardiovascular en el cual cada una de las siguientes variables cuenta un punto: presencia de EAC, historia de insuficiencia cardíaca, historia de enfermedad cerebrovascular, diabetes en uso de insulina, creatinina mayor que 2,0 mg/dl y cirugía de alto riesgo. Para pacientes con RCRI con 2, 3 o más de 4 puntos, el betabloqueador redujo la mortalidad (número necesario para tratar de 227, 62 y 33, respectivamente). Ya para pacientes con RCRI = 1, no hubo beneficio, y un potencial maleficio para pacientes con RCRI = 0. Cabe destacar que el estudio era retrospectivo, restringido al período de hospitalización y que evaluaba puntualmente si el paciente recibió o no betabloqueador en cualquier momento de la internación. Por eso, puede ser que los pacientes de menor riesgo hayan recibido betabloqueadores

Palabras clave

Cuidados Perioperatorios, Betabloqueadores, Operaciones no Cardíacas, Complicaciones Cardíacas, Infarto Agudo de Miocardio

Correspondencia: Danielle Menosi Gualandro •

Rua Barao Bocaina 112 - Higienópolis - 01241020 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: danigualandro@cardiol.br

Artículo recibido el 12/11/08; revisado recibido el 13/04/09; aceptado el 23/06/09.

con indicación terapéutica debido a algún evento, y no para prevención de eventos perioperatorios. Establecer el beneficio de betabloqueadores en pacientes de menor riesgo es muy difícil porque ésta es una población con bajos índices de eventos, siendo necesario un gran número de pacientes que deberían ser seguidos por un largo tiempo hasta ser detectado algún beneficio.

El estudio POISE fue diseñado para resolver de una vez por todas el papel de los betabloqueadores en el perioperatorio de operaciones no cardíacas. Aproximadamente 8.000 individuos fueron randomizados para recibir metoprolol o placebo. Es importante resaltar que sólo se analizaron las intervenciones quirúrgicas electivas y pacientes que ya usaban betabloqueador, por otras razones, no fueron incluidos en este estudio. Con relación a los desenlaces cardiovasculares, el POISE reveló resultados similares a los estudios anteriores. El grupo que recibió metoprolol presentó incidencia de muerte de causa cardíaca e infarto no fatal significativamente menor que el grupo control. Por otro lado, llamó la atención de los investigadores el resultado del análisis de los desenlaces secundarios: muerte por diversas causas y AVC, que fue mayor en el grupo metoprolol. Según los autores, hipotensión y bradicardia, más frecuentes en el grupo que recibió metoprolol, habrían sido las responsables por la mayor ocurrencia de complicaciones, en especial AVC. La interpretación de estos datos hizo que los investigadores del POISE concluyeran que el uso del metoprolol en el ambiente perioperatorio es capaz de reducir la chance de complicaciones cardiovasculares, pero a un costo muy elevado. Aumento de la chance de muerte o de AVC. Los autores del trabajo agregaron que las recomendaciones relativas al uso de betabloqueadores contenidas en las directrices de tratamiento perioperatorio deberían ser reformuladas.

No obstante, las conclusiones del POISE no fueron compartidas por muchos investigadores, lo que no permitió que el estudio representara la palabra final sobre el uso de betabloqueadores en el perioperatorio. El editorial que acompaña el artículo recomendó cautela. Los autores señalaron problemas con relación a la selección de la dosis de metoprolol adoptada por el estudio POISE — 100 mg en la primera dosis, alcanzando 200 mg por día, o sea, el 50% de la dosis máxima permitida para este medicamento. Según el editorial, esta dosis es mucho más alta que la utilizada en estudios anteriores, lo que podría explicar la ocurrencia de hipotensión y bradicardia⁸. Además de ello, la dosis inicial no se utiliza en la práctica clínica, sobre todo

en pacientes con disfunción ventricular o con historia de enfermedad cerebrovascular. De hecho, el análisis de los datos del POISE, incluyendo el material adicional ofrecido por los autores y disponible en el site de la revista, revela que 625 pacientes (15%) presentaron hipotensión y 277 (6,6%) presentaron bradicardia en el grupo metoprolol. Los autores del POISE no explicaron por qué sólo en 555 pacientes no se continuó con la medicación del estudio. Al analizar estos datos, observamos que por lo menos 70 pacientes continuaron recibiendo metoprolol, a pesar de una indicación formal para su interrupción, y no sabemos el efecto en estos pacientes en el desenlace secundario (mortalidad general y AVC)⁹. Hipotensión y bradicardia, aunque puedan representar complicaciones potencialmente graves, cuando son reconocidas y tratadas prontamente por medio de suspensión del betabloqueador y siguiendo medidas para elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, no están asociadas a elevaciones significativas de índices de complicaciones.

¿Cómo tratar entonces las informaciones del POISE, aparentemente contradictorias en relación a conceptos arraigados y en conflicto con la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares perioperatorias? Una vez más, con cautela. Sugerimos que las recomendaciones clase I para uso de betabloqueadores de la I Directriz de Evaluación Perioperatoria de la SBC deben ser mantenidas³. El betabloqueador debe ser iniciado antes de la operación, en dosis bajas, con ajuste de esta dosis según la frecuencia cardíaca y presión arterial del paciente. Para pacientes que ya utilizan el betabloqueador, la medicación no debe suspenderse en el perioperatorio. Ya para pacientes de riesgo bajo e intermedio, que son presentan coronariopatías y no hacen uso de betabloqueador, tal medicación no debe ser utilizada.

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

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Ministério da Saúde. Datasus. Base de dados da internet. [Acesso em 2008 nov. 1]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
2. Fleishman KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med.* 2003; 115: 515-20.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de avaliação perioperatória. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (5): e139-e178.
4. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:1839-47.
5. Mangano DT, Layug EL, Wallace W, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1713-20.
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Van de Ven LLM, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.*

Punto de Vista

- 1999; 341: 1789-94.
7. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamide DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major non-cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 349-61.
 8. Fleisher LA, Poldermans D. Perioperative β blockade: where do we go from here? *Lancet.* 2008; 371: 1813-4.
 9. Caramelli B, Gualandro DM, Freitas S, Yu PC, Calderaro D. Beta-blocker therapy in non-cardiac surgery. *Lancet.* 2008; 372: 1145.