



Preguntas y respuestas en farmacología clínica

## Bloqueadores betaadrenérgicos en el perioperatorio de la cirugía no cardíaca

### Beta-blocking agents in the perioperative period of the non-cardiac surgery

Mirela Cartoafa y M. Antònia Agustí\*

Fundació Institut Català de Farmacologia, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2009

Aceptado el 10 de noviembre de 2009

On-line el 7 de enero de 2010

#### Pregunta

¿Son eficaces los bloqueadores betaadrenérgicos administrados en el perioperatorio de la cirugía no cardíaca para prevenir la morbimortalidad posquirúrgica?

#### Respuesta

Cada año en todo el mundo aproximadamente 100 millones de adultos reciben algún tipo de intervención de cirugía no cardíaca (vascular, abdominal, ortopédica, neurológica u otra). Dado el aumento de la esperanza de vida global, el número de pacientes de edad avanzada con pluripatología que se intervienen de esta cirugía se ha incrementado y también la probabilidad de complicaciones poscirugía y de la morbimortalidad, además de aumentar la estancia y los gastos hospitalarios. Por todo esto, se han planteado algunas estrategias que se puedan aplicar en el período perioperatorio con el objetivo de prevenir la morbimortalidad tras la cirugía.

Las principales complicaciones descritas son acontecimientos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio (IM) no mortal, parada cardíaca no mortal o muerte de causa cardíaca. Estas complicaciones pueden aparecer tanto en pacientes con antecedentes conocidos de cardiopatía como en los que no tienen<sup>1-3</sup>. Aunque se han definido algunos factores clínicos de riesgo que favorecen la aparición de estas complicaciones perioperatorias, como el antecedente de enfermedad cardíaca isquémica, de insuficiencia cardíaca compensada, de enfermedad cerebrovascular, de diabetes mellitus y de insuficiencia renal (creatinina sérica antes de la intervención superior a 2 mg/dl)<sup>4,5</sup>.

La cirugía comporta múltiples condiciones (trauma, anestesia, dolor, hipotermia, hemorragia y anemia) que producen un estrés extremo al organismo y secundariamente determinan una respuesta simpática importante<sup>3,6</sup>. Una concentración elevada de catecolaminas conlleva un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que pueden favorecer la fisura de placas de aterosclerosis con la posterior trombosis aguda de alguna de las placas. También determina un aumento de la contractilidad y del consumo de oxígeno. Pero no toda la cirugía comporta el mismo riesgo, la vascular (aórtica y otra vascular mayor o la periférica) presenta un riesgo cardíaco (muerte cardíaca o infarto no mortal) superior al 5%, de riesgo intermedio (entre el 1 y el 5%) son la intraperitoneal, la intratorácica, la endarterectomía carotídea, la cirugía de la cabeza y el cuello, la próstata y la ortopédica, y de bajo riesgo (< 1%) son la endoscópica, de cataratas, dermatológica, de la mama y ambulatoria<sup>7</sup>.

En los últimos años en varios estudios se ha evaluado la eficacia de los bloqueadores betaadrenérgicos en la profilaxis de las complicaciones de la cirugía no cardíaca. En el ensayo clínico de Mangano et al<sup>8</sup>, 200 pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica o con riesgo de presentarla (al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: edad superior o igual a 65 años, hipertensión arterial, hábito tabáquico, hipercolesterolemia o diabetes mellitus) se aleatorizaron para recibir tratamiento con atenolol (5 mg por vía intravenosa 30 min antes y 5 mg más tras la cirugía, seguidos de 50 mg cada 12 h por vía oral hasta el alta o durante 7 días) o placebo. La mortalidad global fue significativamente menor en el grupo tratado con atenolol a los 6 meses (el 0 frente al 8% en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ), al año (el 3 frente al 14%;  $p = 0,005$ ) y a los 2 años de seguimiento (el 10 frente al 21%;  $p = 0,02$ ). El efecto principal se observó en una reducción de las muertes de causa cardíaca durante los primeros 6 a 8 meses después de la cirugía. Sin embargo, un porcentaje mayor de pacientes del grupo con atenolol recibió tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos, diuréticos y otros antihipertensivos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ag@icf.uab.cat](mailto:ag@icf.uab.cat) (M.A. Agustí).

antes y durante unos meses después de la cirugía en comparación con el grupo placebo.

En el Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study (DECREASE)<sup>9</sup> también se incluyó a pacientes de alto riesgo, a los que se les realizó cirugía vascular y tenían riesgo de cardiopatía isquémica documentada mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina. De los 846 pacientes seleccionados con criterios clínicos de riesgo (mayor de 70 años, antecedente de angina, de IM o de insuficiencia cardíaca, tratamiento por arritmia o diabetes mellitus o capacidad de ejercicio limitada para las actividades de la vida diaria), se incluyó finalmente a 112 con una ecocardiografía positiva y sin tratamiento previo con bloqueadores betaadrenérgicos. Se aleatorizaron para recibir tratamiento con bisoprolol (dosis inicial de 5 mg desde al menos una semana antes de la cirugía, y se aumentaba en función de la frecuencia cardíaca y la presión arterial a un máximo de 10 mg al día por vía oral hasta 30 días tras la cirugía) o placebo. Los resultados de la variable principal compuesta por mortalidad cardíaca e IM no mortal fueron favorables al grupo con bisoprolol (el 3,4 frente al 34% en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ).

Sin embargo, otros resultados han sido negativos. En el estudio Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM)<sup>10</sup> 921 pacientes diabéticos de edad superior o igual a 40 años, tratados o no con insulina, se aleatorizaron para recibir tratamiento con metoprolol succinato de liberación retardada (100 mg al día por vía oral desde 2 h antes de la cirugía y hasta el alta o un máximo de 8 días) o placebo. Tras una media de 18 meses de seguimiento, no se hallaron diferencias en la variable principal compuesta de muerte, IM, angina inestable o insuficiencia cardíaca ni en la mortalidad total entre los 2 grupos de tratamiento. En el estudio Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS)<sup>11</sup> 496 pacientes a los que se les realizó cirugía vascular se aleatorizaron para recibir tratamiento con metoprolol (de 25 a 100 mg al día, según el peso del paciente, por vía oral desde 2 h antes de la intervención y por vía intravenosa 2 h después, seguidos por vía oral cada 12 h o por vía intravenosa cada 6 h hasta el alta o un máximo de 5 días) o placebo. A los 30 días de la cirugía, no se hallaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en la variable principal compuesta de IM no mortal, angina inestable, insuficiencia cardíaca o arritmia auricular o ventricular de inicio que requería tratamiento o muerte cardíaca. En estos estudios se excluyó a los pacientes tratados o con indicaciones para recibir bloqueadores betaadrenérgicos antes de la cirugía. Se ha indicado que el riesgo de estos pacientes era menor al de los incluidos en los estudios previos.

Más recientes son el estudio Perioperative Ischemic Evaluation (POISE)<sup>12</sup> en pacientes de riesgo variado y el estudio DECREASE IV<sup>13</sup> en pacientes de riesgo intermedio. En el primero, el mayor publicado hasta ahora, se incluyó a 8.351 pacientes a los que se les había realizado cirugía no cardíaca (la mayoría vascular, intraperitoneal u ortopédica) con una edad superior o igual a 45 años y alguno de los siguientes criterios: antecedentes de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca en los 3 años previos o cirugía vascular mayor previa, o bien pacientes con 3 de los 7 criterios siguientes: antecedentes de cirugía torácica o abdominal, antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes, accidente cerebrovascular transitorio, edad superior o igual a 70 años, insuficiencia renal o necesidad de cirugía urgente. Se aleatorizaron para recibir tratamiento con metoprolol succinato de liberación retardada (100 mg cada 12 h al día por vía oral, los primeros 100 mg de 2 a 4 h antes de la cirugía, y hasta 30 días) o placebo. La variable principal compuesta de muerte por causa cardíaca, IM no mortal y parada cardíaca no mortal fue favorable al grupo tratado con metoprolol (*hazard ratio* [HR]=0,84; IC del 95%: 0,70–0,99), así

como el riesgo de revascularización y de fibrilación auricular tras la cirugía. Sin embargo, se observó un aumento del riesgo de mortalidad global (HR=1,33; IC del 95%: 1,03–1,74), de accidente cerebrovascular (HR=2,17; IC del 95%: 1,26–3,74), de hipotensión (HR=1,55; IC del 95%: 1,38–1,74) y de bradicardia (HR=2,74; IC del 95%: 2,19–3,43) en el grupo tratado con metoprolol. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares fueron de tipo isquémico, y la única causa de muerte significativamente superior en el grupo tratado con metoprolol fue la sepsis o la infección. Los resultados de un metaanálisis<sup>14</sup> reciente con 33 ensayos clínicos y 12.306 pacientes coinciden con los del estudio POISE, uno de los estudios incluidos y con mayor influencia en el metaanálisis. Finalmente, en el estudio DECREASE IV<sup>13</sup>, con 1.066 pacientes con un riesgo cardiovascular perioperatorio intermedio (entre el 1 y el 6%), la mayoría con cirugía general, urológica u ortopédica, el tratamiento con bisoprolol, iniciado días antes de la cirugía, a dosis bajas y aumentado en función de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, se asoció a una reducción significativa de la muerte cardíaca e infarto no mortal a los 30 días de la cirugía.

Varios motivos pueden explicar los resultados discordantes entre los estudios. Los criterios de riesgo de los pacientes incluidos y el tipo de cirugía que se les ha realizado, así como el bloqueador betaadrenérgico, las pautas utilizadas y la duración del tratamiento, han variado entre los estudios. Se ha indicado que la dosis y el tiempo de inicio del tratamiento en relación con la cirugía podrían influir en la fisiopatología de las complicaciones perioperatorias. Por ahora, y a falta de más estudios, distintas guías recomiendan el uso de bloqueadores betaadrenérgicos iniciados a dosis bajas desde al menos una semana antes de la cirugía y con ajuste de la dosis en función de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En cambio, desaconsejan la administración de dosis altas y sin ajustar<sup>15,16</sup>. Asimismo, aunque la clase de la recomendación varía entre las guías, consideran que: 1) deben continuarse en los pacientes que los recibían antes de la cirugía y tienen una indicación aceptada; 2) su uso es recomendable para los pacientes a los que se les realiza cirugía de alto riesgo (vascular) con enfermedad isquémica coronaria conocida o detectada en el preoperatorio, y 3) su uso es razonable en los pacientes a los que se les realiza cirugía de alto riesgo (vascular) con 2 o más factores clínicos de riesgo o a los que se les realiza cirugía de riesgo intermedio con antecedentes de coronariopatía o 2 o más factores clínicos de riesgo. En cambio, consideran su uso incierto o controvertido en pacientes a los que se les realiza cirugía vascular o de riesgo intermedio con tan sólo uno o ningún factor clínico de riesgo o con 2 o más factores clínicos de riesgo pero a los que se les realiza cirugía de bajo riesgo<sup>15–17</sup>.

## Conclusión

Las complicaciones perioperatorias más frecuentes de la cirugía no cardíaca son los acontecimientos cardiovasculares, como el IM, la parada cardíaca no mortal y la muerte de causa cardíaca. Aunque el riesgo varía en función de los factores clínicos de los pacientes y del tipo de cirugía no cardíaca. En los últimos años, con el aumento de la esperanza de vida de la población, ha aumentado el número de pacientes de edad avanzada con pluripatología a los que se les realiza cirugía y con ello la posibilidad de complicaciones. Los resultados de los estudios sobre la eficacia de los bloqueadores betaadrenérgicos en la profilaxis de estas complicaciones perioperatorias han sido discordantes. Ello se debe a que los criterios de riesgo de los pacientes incluidos y el tipo de cirugía que se les ha realizado, así como el bloqueador betaadrenérgico, las pautas utilizadas y la duración del tratamiento han variado entre los estudios. En la mayoría de los estudios su uso se ha asociado a una reducción del

riesgo de infarto de miocardio no mortal y del riesgo de isquemia miocárdica, pero, en cambio, en algún otro estudio han aumentado la mortalidad global, el riesgo de ictus isquémico y la frecuencia de episodios graves de bradicardia e hipotensión intraoperatorias.

Por ahora y a falta de nuevos datos, se recomienda iniciarlos a dosis bajas, desde al menos una semana antes de la intervención y con ajuste de la dosis en función de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En cambio, se desaconseja iniciarlos a dosis altas y sin ajustar. Se considera que deben continuarse en los pacientes que los recibían por una indicación adecuada antes de la cirugía. Se recomiendan a los que se les realiza cirugía de alto riesgo (vascular) con enfermedad isquémica coronaria conocida o hallada en el preoperatorio y su uso se considera razonable a los que se les realiza cirugía de alto riesgo (vascular) con 2 o más factores clínicos de riesgo o a los que se les realiza cirugía de riesgo intermedio con antecedentes de coronariopatía o 2 o más factores clínicos de riesgo. En otros casos (cirugía vascular o de riesgo intermedio con uno o ningún factor clínico de riesgo o con 2 o más factores clínicos de riesgo en cirugía de bajo riesgo) por ahora su uso se considera incierto o controvertido.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Leung JM, Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1080–5.
- Liu LL, Leung JM. Predicting adverse postoperative outcomes in patients aged 80 years or older. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48: 405–12.
- Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005;173: 627–34.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polansky CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100: 1043–9.
- Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac index. *Am J Med*. 2005;118: 1134–41.
- Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: Implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol*. 1996;57: 37–44.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50: 1707–32.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1996;335: 1713–20.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LLM, Blankensteijn JD, et al., for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999;341: 1789–94.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Calleen T, et al., for the DIPOM Trial Group. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: Randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*. 2006;332: 1482.
- Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: Results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2006;152: 983–90.
- 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.
- Dunkelgrum M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AWMM, van Poorten F, Bax JJ, et al., for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: A randomised controlled trial (DECREASE IV). *Ann Surg*. 2009;249: 921–6.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;372: 1962–76.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30: 2769–812.
- Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. *JACC* 2009;54:2102–28.
- Sociedad Catalana de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor – SCARDT-. Guía de evaluación y optimización preoperatoria del paciente de riesgo cardiovascular sometido a cirugía no cardiaca. [consultado 5/11/2009]; Disponible en: [http://www.scardt.org/sap/guies/guies/def\\_files/BrochureCardioCast.pdf](http://www.scardt.org/sap/guies/guies/def_files/BrochureCardioCast.pdf).