

Relación entre consumo crónico de betabloqueadores y mortalidad en sepsis y choque séptico

Missael V Espinoza Villafuerte,* Ricardo Martínez Zubieta,† José J Zaragoza Galván§

RESUMEN

Se ha considerado que los betabloqueadores pueden reducir la sobreestimulación adrenérgica en pacientes sépticos. Se diseñó este estudio retrospectivo de casos y controles para identificar la relación del consumo crónico de betabloqueadores en pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico tratados en UTI y la mortalidad a 30 días. Se incluyeron 104 pacientes dividiéndose en dos grupos: betabloqueadores (n = 16) y control (n = 88). Los pacientes del grupo de estudio no presentaron diferencia de mortalidad en relación con el control (p = 0.99); sin embargo, el SOFA cardiovascular fue mayor (p = 0.05), requirieron mayor dosis de vasopresores (p = 0.18) y mayor tiempo de estancia en UTI (p = 0.11). El consumo crónico de betabloqueadores no fue factor de protección para mortalidad en pacientes sépticos.

Palabras clave: Betabloqueadores, sepsis, choque séptico, vasopresores, mortalidad.

SUMMARY

It has been considered that beta-blockers are used to reduce adrenergic overstimulation in septic patients. Therefore, we designed a case-control study to identify if chronic use of beta-blockers is related to less 30-day mortality among septic patients. We review medical records of ICU admission. In total, we included 104 patients divided into two groups: beta-blockers (n = 16) and control (n = 88). Patients in the study group showed no difference in mortality relative to control (p = 0.99), however the cardiovascular SOFA was higher (p = 0.05), required higher dose of vasopressors (p = 0.18) and longer stay in UTI (p = 0.11). The chronic use of beta-blockers was not protective factor for mortality in septic patients.

Key words: Beta blockers, sepsis, septic shock, vasopressors, mortality.

RESUMO

Considerou-se que os betabloqueadores podem reduzir a superestimulação adrenérgica em pacientes sépticos. Assim, desenhou-se um estudo retrospectivo de caso e controle para identificar a relação de consumo crônico de betabloqueadores em pacientes que desenvolveram septicemia e choque séptico tratados na UTI e mortalidade aos 30 dias. Foram incluídos 104 pacientes divididos em dois grupos: betabloqueadores (n= 16) e de controle (n= 88). Os pacientes no grupo do estudo não demonstraram diferença na mortalidade em relação ao grupo de controle (p= 0.99), no entanto o SOFA cardiovascular foi maior (p= 0.05), necessitaram uma dose mais elevada de vasopressores (p= 0.18) e maior tempo de UTI (p= 0.11). O consumo crônico de betabloqueadores não foi o fator de proteção para a mortalidade em pacientes sépticos.

Palavras-chave: betabloqueadores, sepsis, choque séptico, vasopressores, mortalidade.

INTRODUCCIÓN

Los β -bloqueadores se utilizan para reducir el consumo de oxígeno miocárdico en cardiopatía isquémica.¹ Ensayos clínicos demostraron que el uso de β -bloqueadores reduce la incidencia de complicaciones cardíacas después de cirugía de corazón.²⁻⁴

La sobreestimulación simpática produce efectos deletéreos en los receptores β -adrenérgicos dependientes de subtipos de receptor y ubicación.⁵ Los medicamentos antagonistas beta son dosis dependientes, sus propiedades son inotropismo y cronotropismo negativos,

optimizando el tiempo diastólico y así la perfusión miocárdica.^{6,7}

Ante la sepsis una respuesta es la producción de mediadores como catecolaminas.^{8,9} La estimulación de receptores β -adrenérgicos también involucra producción de citoquinas y modulación del sistema inmunitario.^{10,11} La activación adrenérgica excesiva y persistente es perjudicial. Cuando los pacientes se mantienen hiperadrenérgicos a pesar de la óptima reanimación con líquidos, con un adecuado control del dolor y agitación, la demanda energética cardíaca supera la oferta, condicionando alto riesgo de disfunción cardíaca. Incluso la necrosis cardíaca se desarrolla hasta en 60% de los pacientes con choque séptico.¹²⁻¹⁴

Se ha demostrado que los β -bloqueadores contrarrestan el hipermetabolismo en la fase hiperdinámica de la sepsis.^{5,8} Teniendo en mente lo anterior se diseñó este artículo para determinar si el consumo crónico de betabloqueadores en pacientes sépticos disminuye la mortalidad a 30 días dentro de la UTI, determinar la relación entre el uso de betabloqueadores y requerimiento de vasopresor y relacionar los días de estancia en UTI con el uso de betabloqueadores en pacientes con sepsis y choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles. Se analizaron enfermos ingresados desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Para la identificación de la población a estudiar se extrajeron los pacientes ingresados en la Base de Datos de la Unidad de Terapia Intensiva (BASUTI) con los diagnósticos de sepsis y choque séptico.

Base de datos

Se recaba de manera prospectiva una base de datos de la UTI (BASUTI) de tipo administrativo. Esta base de datos se actualiza de manera diaria y se completa cada registro manualmente antes de que el paciente sea dado de alta del hospital. La BASUTI utiliza una plataforma asentada en hojas de cálculo de Excel® (Microsoft Corp. Redmond, Washington, EUA). Existe un responsable de la calidad de los datos recabados y se realizan auditorías aleatorias de éstos por lo menos una vez al mes para asegurarse de que los errores sean mínimos en cada registro. La BASUTI se utiliza

* Unidad de Terapia Intensiva «Alberto Villazón Zahagún», Hospital Español de México.

primordialmente para la monitorización de indicadores administrativos.

Pacientes

Se incluyeron en total 104 pacientes, se revisó el expediente clínico impreso almacenado en archivo de cada uno de ellos y se extrajo información de sus antecedentes, siendo meticulosos en identificar aquéllos con consumo crónico de betabloqueadores. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados dentro de la UTI del Hospital Español y se registraron en BASUTI con el diagnóstico de sepsis o choque séptico y que previo al desarrollo de la enfermedad aguda consumían betabloqueadores por un periodo mayor de siete días. Se excluyeron los enfermos que cursaron con estado de choque mixto y se eliminaron los pacientes que fueron egresados de la UTI antes de la resolución del padecimiento.

Ética del estudio

No se realizaron intervenciones con personal ni pacientes. Los datos obtenidos para el estudio fueron tomados de BASUTI y directamente del expediente clínico almacenado en el archivo del hospital. Se aseguró la confidencialidad de los mismos y la privacidad del enfermo. Por estos motivos se consideró una investigación sin riesgo.

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó el programa STATA versión 12 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). Las variables categóricas son reportadas en proporciones (porcentajes) y fueron examinadas con la prueba de Chi cuadrada (χ^2) o prueba exacta de Fisher según correspondía. Las variables continuas eran de distribución anormal, por lo que se registraron en medianas (rango intercuartil) y se analizaron con la prueba U de Mann Whitney.

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística con las variables que han demostrado mayor traducción fisiológica para correlacionarlas con el desarrollo de la variable independiente de desenlace fatal.

RESULTADOS

En el *cuadro I* se observa que aquellos pacientes que consumían de forma crónica betabloqueadores requirieron mayor tiempo de uso de norepinefrina (uso de betabloqueadores [BB] 18 $\mu\text{g}/\text{min}$ [4-36] y control 8 $\mu\text{g}/\text{min}$ [3-22], $p < 0.18$). La frecuencia cardíaca máxima reportada en el transcurso de su estancia en UTI para el grupo de estudio fue de 94 lpm [75-107], en el grupo

control fue de 69 lpm [50-79] ($p = 0.33$). El valor de lactato sérico fue mayor en el grupo control con un nivel más alto de 8 mmol [4-11]. En lo que respecta a las escalas pronósticas, SOFA por subgrupos demuestra puntaje cardiovascular mayor en el grupo de estudio con 4 puntos [3-4] con respecto al grupo control 3 puntos (RI 3-4, $p < 0.05$). En el subgrupo de evaluación respiratoria el grupo de estudio sumó 2 puntos (RI 1-2, IC 95%) y el grupo control 1 punto (RI 0-2, IC 95%). SAPS 3 en el grupo de estudio demostró una mediana de 64 [53-80] y el grupo control 61 [45-74] $p = 0.34$. Los días en UTI fueron significativamente más en aquellos pacientes con consumo crónico de betabloqueadores (6.5 vs. 3 días, $p < 0.11$). Con respecto a las variables dicotómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher (*Cuadro II*) para identificar si dichas variables tenían asociación o no, considerando el tamaño de muestra pequeña del estudio. De acuerdo con esta tabla la hipertensión arterial y cardiopatía isquémica presentaron valor de $p < 0.05$, demostrando significancia estadística; el resto de las variables no evidenciaron relación con el consumo crónico de betabloqueadores.

En el análisis de regresión logística (*Cuadro III*) en el que se utilizó como variable dependiente la mortalidad, se identificó que la edad, lactato, SOFA total y SAPS 3 tienen relación directa con el desenlace buscado de la población estudiada. El uso de fármacos betabloqueadores no demostró reducción en la mortalidad.

Cuadro I. Características basales y variables de desenlace.

Variable	Total (n = 104)	Estudio (n = 16)	Control (n = 88)	Valor de p
Edad (años)	69 (54-78)	70 (67-77)	69 (50-79)	0.28
Hombres	50 (48%)	5 (31%)	45 (51%)	0.17
FC máx (lpm)	96 (80-113)	94 (75-107)	69 (50-79)	0.33
TAS mín (mmHg)	90 (80-107)	82 (70-110)	90 (80-107)	0.72
TAM mín (mmHg)	61 (54-76)	61 (55-78)	61 (53-75)	0.86
NE máx ($\mu\text{g}/\text{min}$)	8 (3-25)	18 (4-36)	8 (3-22)	0.18
Creatinina (mg/dL)	1.6 (1-2.6)	1.6 (1.1-2.1)	1.6 (1-2.7)	0.68
Lactato (mmol/L)	3 (1.8-5.8)	3.7 (2.2-5.5)	8 (4-11)	0.82
SOFA total	8 (4-10)	8 (3.5-10)	8 (4-11)	0.82
SOFA subgrupos				
Cardiovascular	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0.05
Respiratorio	1 (0-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	0.08
Renal	2 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-2)	0.43
Hematológico	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.04
Hepático	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	0.84
Neurológico	0	0	0	0.16
SAPS 3	62 (45-75)	64 (53-80)	61 (45-74)	0.34
Días en UTI	3.5 (2-7)	6.5 (1.5-8.5)	3 (2-6)	0.11

Los datos son número total (porcentaje) y mediana (rango intercuartil), de acuerdo con el tipo de variable.

SAPS 3 = *simplified acute physiology score*, SOFA = *sequential organ failure assessment*, UTI = Unidad de Terapia Intensiva, FC máx = frecuencia cardíaca máxima al ingreso a UTI, TAS mín = presión arterial sistólica más baja al ingreso a UTI, TAM mín = presión arterial media más baja al ingreso a UTI, NE máx = dosis de norepinefrina mayor durante la estancia en UTI.

Cuadro II. Análisis de asociación de variables dicotómicas para identificar asociación entre ellas debido al tamaño de muestra n = 104, expresado en números (porcentaje).

Variable	Total n = 104 (%)	Betabloqueador n = 16 (%)	Control n = 88 (%)	Valor de p
Hombres	50 (48)	5 (31)	45 (51)	0.11
DM 2	24 (23)	4 (25)	20 (22)	0.53
HAS	51 (49)	15 (94)	36 (41)	0.00
Neoplasia	23 (22)	3 (18)	20 (22)	0.50
ERC	13 (12)	1 (6)	12 (14)	0.36
EPOC	24 (23)	2 (12.5)	22 (25)	0.22
ICC	33 (32)	7 (43)	26 (29)	0.20
Valvulopatías	15 (14)	4 (25)	11 (12.5)	0.18
CI	14 (13)	5 (31)	9 (10)	0.03
Arritmias	23 (22)	5 (31)	18 (20)	0.25
Mortalidad UTI	24 (23)	4 (25)	20 (23)	0.53

DM 2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, ERC = enfermedad renal crónica, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC = insuficiencia cardíaca congestiva, CI = cardiopatía isquémica, UTI = unidad de terapia intensiva.

Cuadro III. Modelo final de regresión logística.

Muerto	Coefficiente	Error estándar	Z	Valor de p	IC (95%)
Betabloqueador	0.99	0.87	-0.01	0.99	0.18-5.51
Edad	1.05	0.03	1.66	0.09	0.98-1.13
Género	0.76	0.53	-0.39	0.69	0.18-3.04
Días NE	0.84	0.10	-1.36	0.17	0.66-1.07
Lactato	1.32	0.14	2.57	0.01	1.06-1.63
Creatinina	1.08	0.19	0.48	0.63	0.77-1.53
SAPS 3	1.02	0.03	0.78	0.43	0.96-1.08
SOFA	1.30	0.14	2.31	0.21	1.04-1.62

Variable independiente: mortalidad. IC = intervalo de confianza, SAPS 3 = *simplified acute physiology score*, SOFA = *sequential organ failure assessment*, Días NE = días de norepinefrina.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la última década se ha retomado el estudio del efecto que tienen los fármacos betabloqueadores en diferentes escenarios, no solamente como antihipertensivos o para la reducción del consumo de oxígeno miocárdico en el corazón isquémico, tan es así que se desempolvieron los estudios realizados en la década de los 70 y 80 en los que se sometían modelos experimentales a desarrollar escenarios de choque séptico y observaban el comportamiento cardiovascular al administrar medicamentos reductores de la actividad catecolaminérgica, identificando reducción en el trabajo miocárdico y menor «desgaste cardíaco». ^{5,7} Sin embargo, conforme ha ido mejorando la calidad de los ensayos clínicos, ha sido posible detectar sesgos que cambian por completo los desenlaces.

En últimas fechas se han publicado diferentes artículos en los que se establecen diferentes puntos de vista sobre el papel de los betabloqueadores en el paciente

séptico. A favor, que continúan con el efecto de reducir la actividad de las catecolaminas a nivel de receptores en el músculo cardíaco y liso vascular, efectos inmunomoduladores dentro de la respuesta inflamatoria sistémica⁹ en la actividad del cortisol desde su producción en las suprarrenales hasta su actividad en los receptores vasculares. En contraparte el cuestionamiento de los efectos fisiológicos de la respuesta hemodinámica, cuando se somete a estrés el sistema cardiovascular, el acoplamiento aórtico-ventricular se ve limitado en aquellos enfermos que consumen betabloqueadores.¹⁵ Estos dos puntos de vista han sido los más sobresalientes y han dividido opiniones a favor y en contra de la efectividad y consecuencias del uso de estos fármacos en el escenario de la sepsis.

El objetivo principal de este trabajo fue identificar si el consumo crónico de fármacos betabloqueadores era un factor protector para el desenlace de mortalidad en pacientes que cursaban con sepsis y choque séptico y se observó que en los 16 enfermos que los consumían, tanto SAPS 3 como SOFA total y por subgrupos tuvieron puntajes más altos. El tiempo de estancia en UTI, la dosis de norepinefrina y el tiempo de uso fueron mayores con respecto al grupo control, la respuesta cardiovascular manifestada por mayor frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y media más bajas fueron identificadas en el grupo de estudio y no se apreció reducción en la mortalidad.

Fortalezas y debilidades

Este artículo sirvió para demostrar que el efecto esperado del consumo crónico de betabloqueadores ante un evento que ocasione sobreestimulación adrenérgica de forma repentina como es la respuesta inflamatoria ante una infección, no es suficiente para frenar el deterioro que genera en el sistema cardiovascular. Es necesario analizar una población de mayores dimensiones en la que se encuentren diferencias iguales o mayores de 5% para identificar significancia estadística más representativa. Extender la línea de tiempo para reclutar pacientes y hacer este estudio prospectivo podría darle mayor potencial.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el consumo crónico de betabloqueadores no mejora el comportamiento miocárdico, vascular, ni los probables efectos inmunomoduladores y de respuesta inflamatoria en pacientes que desarrollan sepsis y choque séptico. Lo anterior se evidenció por tiempo de estancia más prolongado en UTI, necesidad incrementada de fármacos vasopresores (mayor dosis y tiempo de administración), más tiempo de uso de antimicrobianos, puntaje

de escalas de severidad y pronóstico de mortalidad más altos y desenlace fatal presente en proporciones semejantes en enfermos sin historia de su consumo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sanfilippo F, Santonocito C, Foëx P. Use of beta-blockers in non-cardiac surgery: an open debate. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(4):482-494.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1713-1720.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1789-1794.
- POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839-1847.
- Novotny NM, Lahm T, Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Wang Y, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock.* 2009;31(2):113-119.
- Stoelting RK, Hiller SC. *Alpha and beta-adrenergic receptor antagonists.* In: Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 321-337.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(16):1683-1691.
- Ginsberg F. β -blockers: more good news? *Crit Care Med.* 2012;40(10):2901-2902.
- Hamzaoui O, Teboul JL. The role of beta-blockers in septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(3):312-319.
- Dinarello CA, Abraham E. Does blocking cytokines in sepsis work? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1156-1157.
- Oberbeck R, van Griensven M, Nickel E, Tschernig T, Wittwer T, Pape HC. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on hemorrhage-induced cellular immune suppression. *Shock.* 2002;18(4):331-335.
- Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S608-S612.
- Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1701-1706.
- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1025-1032.
- Morelli A, Singer M, Ranieri VM, D'Egidio A, Mascia L, Orecchioni A, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1528-1534.

Correspondencia:

Missael V Espinoza Villafuerte
Hospital Español de México.
Avenida Ejército Nacional Núm. 613,
Col. Granada, Del. Miguel Hidalgo,
11520, Ciudad de México, México.
Teléfono: (55) 52559600, extensiones: 1111 – 1114
Teléfono móvil: (22) 21252879
E-mail: missael84@hotmail.com