

Uso de beta-bloqueadores en el período perioperatorio

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Jorge Arturo Nava-López,** Dra. Ifatia Lozano-Marrujo***
Dra. Adriana Denise Zepeda Mendoza,**** Dulce María Carrillo-Córdoba,*****
Carlos Alberto Carrillo Córdoba*****

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la UTI de Fundación Clínica Médica Sur.

** Anestesiología, Hospital General de México, Medicina del Enfermo en Estado Crítico de Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de Anestesiología del Hospital General de Durango.

**** Residente de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Diplomado Ultrasonografía Integral Avanzada del Paciente Críticamente Enfermo. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

***** Estudiantes de medicina. Facultad de Medicina, UNAM.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper
Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Num. 150, Toriello Guerra C.P. 14050 Tlalpan, D.F.
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 20-06-2015

Aceptado para publicación: 21-08-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Los eventos cardíacos son complicaciones frecuentes en la cirugía y se presentan del 1 al 5% de los enfermos que son sometidos a cirugía no cardíaca. Recientemente se han hecho grandes esfuerzos para reducir estos eventos mediante una adecuada evaluación del riesgo y la implementación de recomendaciones. Varios estudios controlados han evaluado los efectos de la administración de beta-bloqueadores en el perioperatorio con el objetivo de reducir la incidencia de isquemia e infarto miocárdico. A pesar de la heterogeneidad de estos estudios, la evidencia ha demostrado el beneficio del beta-bloqueo en la reducción de las complicaciones cardíacas en el perioperatorio. Es importante mencionar que la toma de decisiones en relación con su indicación se basa en una adecuada evaluación personalizada del riesgo. El objetivo de este trabajo es evaluar la literatura médica actual relacionada con el uso de beta-bloqueadores en el perioperatorio y su impacto en la reducción de las complicaciones cardíacas.

Palabras clave: Beta-bloqueadores, perioperatorio, morbilidad.

SUMMARY

Cardiac events are common complications of surgery, occurring in 1 to 5% of unselected patients undergoing noncardiac surgery. Until recently, attempts to reduce the incidence of these complications depend on perioperative risk assessments followed by clinical recommendations. Several recent randomized trials have examined the effects of perioperative beta-blockers in patients with outcomes including perioperative ischemia, myocardial infarction and mortality. Despite the heterogeneity of the trials, the growing literature suggests a benefit of beta-blockers in preventing perioperative cardiac morbidity. It is essential that the decision to use beta-blockers is made on a case by case based on risk stratification as part of the criteria. The objective of this work is to evaluate the current medical literature on the use of perioperative beta-blockade for reducing cardiac events.

Key words: Beta-blockers, perioperative, morbidity.

INTRODUCCIÓN

Los beta-bloqueadores (BB) son un grupo de fármacos que tienen afinidad y especificidad por los receptores β adrenérgicos y que en consecuencia disminuyen la actividad simpática mediada por estos receptores, sin embargo, poseen características, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas diferentes. Han demostrado tener beneficios para disminuir eventos cardiovasculares en el

período perioperatorio tanto en pacientes sometidos a cirugía cardíaca como no cardíaca; se analizarán sus características farmacológicas, así como su papel actual en el período perioperatorio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Los receptores adrenérgicos constituyen un grupo de proteínas íntimamente relacionados tanto en estructura como

en función; los cuales se clasifican en adrenérgicos alfa y beta y dopaminérgicos⁽¹⁾. Los receptores adrenérgicos beta, activan la enzima adenilciclase, estimulando la formación de AMPc, el cual a su vez activa reacciones catalíticas estimulando proteincinasas que agregan o ligan grupos fosfatos o sustratos clave, de acuerdo con su localización son los efectos observados (Cuadro I), se subdividen en:

Beta 1: postsinápticos, se localizan principalmente a nivel cardíaco. Su estimulación ocasiona aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la contractilidad y velocidad de conducción en aurículas y ventrículos, aumento del automatismo en el nódulo AV, haz de His y sistema Purkinje.

Beta 2: postsinápticos, se localizan en el músculo liso bronquial, en arteriolas, en venas, estómago, intestino y útero, músculo ciliar, células β de los islotes de Langerhans, en hepatocitos, en aparato yuxtaglomerular. Al igual que los receptores beta 1 inducen la formación de AMPc, ocasionando broncodilatación, vasodilatación, incremento de la liberación de insulina, estimulación de glucogenólisis y gluconeogénesis y relajación del músculo liso uterino.

Beta 3: ubicados principalmente en adipocitos, incrementan la lipólisis por activación de una lipasa específica e incrementan la lipemia.

Como su nombre lo indica, los β -bloqueadores se fijan de forma competitiva a los receptores b-adrenérgicos e impiden la activación de la vía de señalización proteína Gs-adenilciclase-AMPc-PKA por las catecolaminas. Como consecuencia reducen los niveles celulares de AMPc e inhiben la activación de la proteincinasa A y la fosforilación de diversas proteínas celulares. Los efectos farmacológicos de este grupo de fármacos están influenciados por el tono simpático previo a su administración, patologías previas y por las características farmacológicas de cada uno de éstos⁽¹⁾.

De acuerdo con el receptor al cual bloquean los BB se clasifican en (Cuadro II)⁽²⁾:

No selectivos: es decir bloquean tanto receptores $\beta 1$ y $\beta 2$: alprenolol, carteolol, nadolol, oxprenolol, propanolol, timolol.

Selectivos: bloquean los receptores $\beta 1$, aunque esta selectividad es dosis-dependiente, y al aumentar las concentraciones desaparece esta selectividad: atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.

Mixtos: bloquean tanto receptores α como β adrenérgicos: carvedilol y labetalol.

Los BB tienen diferente afinidad (Cuadro III) por los receptores adrenérgicos; por lo cual tiene un efecto predominante, sin embargo, esta afinidad no es absoluta y a dosis altas se pierde. Paradójicamente algunos BB son capaces de unirse y estimular los receptores β -adrenérgicos, comportándose como agonista-antagonista, por lo que se dice que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), como carvedilol, pindolol, acebutolol; determinada por: el tono simpático, cuando éste es bajo los BB pueden aumentar la frecuencia cardíaca, mientras que cuando éste es alto predomina su efecto β -bloqueante; la dosis, en dosis altas la ASI queda enmascarada por la acción β -bloqueante; y el tejido involucrado, la ASI favorece la actividad de los $\beta 2$ vasculares más que los $\beta 2$ bronquiales o los $\beta 1$ -cardíacos^(1,2).

USOS CLÍNICOS

La principal actividad farmacológica de los BB se ejerce a nivel cardiovascular, destacando de sus efectos la actividad antihipertensiva, debido a su efecto cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativo. Anteriormente se consideraban de primera elección en el manejo de pacientes hipertensos a partir de la tercera década de vida. Actualmente se ha demostrado que existen otros fármacos más efectivos para lograr las metas de presión arterial como en reducir la incidencia de complicaciones. Sin embargo, continúan siendo fármacos de primera elección en la hipertensión arterial que cursa con volumen minuto elevado, angina de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricu-

Cuadro I. Efectos observados por la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos.

$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
<ul style="list-style-type: none"> • Inotropismo positivo • Cronotropismo positivo • Estimulación de nodo auriculoventricular • Producción de humor acuoso • Secreción de renina • Liberación de ADH • Estimulación de lipólisis • Calorigénesis • Estimulación de apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación arteriovenosa • Broncodilatación • Relajación intestinal y uterina • Relajación del músculo detrusor • Estimulación de gluconeogénesis • Estimulación de liberación de NA • Temblor • Hipopotasemia • Liberación de insulina y glucagón • Inhibe la apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Liberación de ON • Estimula la lipólisis • Estimula la glucogenólisis • Calorigénesis

ADH: hormona antidiurética, NA: noradrenalina, ON: óxido nítrico.

lar, taquiarritmias, postinfarto, estrés y glaucoma. Evitan la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso, reducen la demanda miocárdica de oxígeno, inhiben la agregación plaquetaria, mejoran el metabolismo en el miocárdico isquémico disminuyendo la lipólisis y la captación cardíaca de ácidos grasos, inhiben el automatismo cardíaco y reducen la progresión de placas ateroscleróticas. No modifican los niveles plasmáticos de glucosa o insulina en pacientes no diabéticos, por lo que no favorecen la hipoglucemia en pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, sin embargo, pueden enmascarar los síntomas producidos por hipoglucemia y retrasan la recuperación de la glucemia. Los BB no selectivos incrementan niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol VLDL y disminuyen el colesterol HDL. El propanolol inhibe la conversión periférica de tiroxina en triyodotirosina y disminuye los niveles de ésta a la vez que aumenta los de la tiroxina y T3r, además de bloquear los signos de hipertiroidismo secundarios a la hiperactividad adrenérgicas. Los BB no selectivos disminuyen los síntomas somáticos y psíquicos de ansiedad, siendo efectivos para el manejo de ansiedad perioperatoria o situacional. Por todos estos efectos, los BB son fármacos con aplicabilidad en diversos escenarios clínicos⁽²⁾.

MANEJO PERIOPERATORIO CON BETA-BLOQUEADORES

Durante el período perioperatorio ocurre una importante liberación de catecolaminas lo cual resulta en aumento de

Cuadro II. Clasificación de los β -bloqueadores.

No selectivos	Selectivos	Mixtos
<ul style="list-style-type: none"> • Alprenolol • Carteolol • Nadolol • Oxprenolol • Propanolol • Timolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • Bisoprolol • Celiprolol • Esmolol • Metoprolol • Nebivolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Carvedilol • Labetalol

Cuadro III. Especificidad de los beta-bloqueadores por los receptores adrenérgicos.

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Propanolol	--	--	+++	+++
Atenolol	--	--	+++	+
Metoprolol	--	--	+++	--
Labetalol	+++	+	++	++
Esmolol	--	--	+++	--
Carvedilol	++	--	+++	--
Bisoprolol	--	--	++++	--

la frecuencia cardíaca y contractilidad miocárdica (estado hiperadrenérgico), lo que resulta en un aumento en la demanda metabólica a nivel cardíaco. La razón de usar BB en el período perioperatorio es disminuir el consumo metabólico de oxígeno, reduciendo la frecuencia cardíaca, resultando en un retardo en el período de llenado diastólico y mejorando la función contráctil. Adicional a los efectos cardioprotectores, los BB mejoran el flujo coronario subendocárdico, estabilizan la función plaquetaria e incrementan el umbral para la presencia de arritmias, en especial la fibrilación auricular⁽³⁾.

El uso de los BB dentro del período perioperatorio continúa siendo controvertido, existen múltiples estudios que confirman la reducción primaria de eventos cardíacos como paro cardíaco e infarto del miocardio (IM); y por otro lado incrementar el riesgo de infarto cerebral y de mortalidad, lo que se debe principalmente a errores en la posología inicial de los BB, por lo que no se recomienda iniciar su administración a dosis elevadas, ya que incrementa el riesgo perioperatorio en lugar de disminuirlo⁽⁴⁾.

La terapia perioperatoria con BB debe ser considerada en el contexto de una evaluación integral del paciente, los riesgos quirúrgicos, incluyendo la identificación de aquellas patologías cardíacas que pueden resultar en aplazamiento e incluso cancelación del acto quirúrgico. Se debe buscar intencionadamente: historia de isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, tirototoxicosis y enfermedad renal.

Las indicaciones para el uso de BB pueden ser agrupadas en dos categorías principales; la primera incluye el control hemodinámico y la segunda corresponde a pacientes con riesgo cardíaco elevado programados para cirugía, con la finalidad de disminuir el riesgo de morbilidad por eventos cardiovasculares (Cuadro IV)⁽⁵⁾.

La dosis del BB debe titularse de acuerdo con su efecto y verificar el adecuado apego al tratamiento para lograr las metas terapéuticas que son: frecuencia cardíaca 50-70 latidos por minuto y tensión arterial sistólica > 100 mmHg para optimizar sus beneficios⁽⁴⁾.

Cuando un paciente programado para cirugía no cardíaca se encuentra en tratamiento con BB, éstos no deben de ser suspendidos, e incluso deben continuarse hasta el día de la cirugía y de prolongarse el tiempo quirúrgico debe administrarse la dosis correspondiente; a menos que exista contraindicación absoluta como:

1. Frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto.
2. Evidencia de bloqueo cardíaco en el electrocardiograma.
3. Hipotensión sistólica < 90 mmHg.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva aguda con edema agudo de pulmón.
5. Índice cardíaco < 2.5.
6. Broncoespasmo.

Si es necesario suspender el BB, éste se debe retirar de forma gradual.

Si durante la valoración preanestésica se encuentran factores de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares, el paciente es portador de alguna de las patologías mencionadas y la cirugía es de intermedio o alto riesgo cardiovascular, se debe considerar iniciar el manejo con BB, e individualizarse de acuerdo con sus características farmacológicas (Cuadro V). De ser posible debe iniciarse de 30 días a una semana previo a la cirugía y titular la dosis en revisiones consecutivas aproximadamente por semana hasta alcanzar metas de frecuencia cardíaca y presión arterial. En pacientes programados para cirugía de bajo riesgo cardiovascular y en pacientes con riesgo bajo o intermedio, no se deben administrar BB, ya que no sólo no disminuirán las posibilidades de presentar evento cardiovascular mayor, sino que pueden tener efectos deletéreos.

El uso de BB en el período transoperatorio debe guiarse por las recomendaciones ya mencionadas, sin embargo, existen indicaciones relativas para su uso en este escenario clínico como: disminución de la respuesta simpática a la intubación endotraqueal, ansiólisis y en pacientes con respuesta hiperdrenérgica (por ejemplo, pacientes con sepsis).

A continuación se revisan las recomendaciones de uso de BB de acuerdo con el tipo de fármaco.

Labetalol

El labetalol tiene afinidad combinada para receptores α_1 -adrenérgicos como β -bloqueador no selectivo, debido a esta dualidad reduce las resistencias vasculares periféricas sin reducir el flujo sanguíneo periférico, manteniendo el flujo sanguíneo cerebral, renal y coronario, la frecuencia cardíaca se mantiene o disminuye ligeramente; por lo que se recomienda su uso en disección aórtica, isquemia miocárdica aguda y evento vascular cerebral tanto isquémico y hemorrágico y la presencia de bradicardia no contraindica su uso⁽⁶⁾; usado en hipertensión inducida por el embarazo gracias a su mínima transferencia transplacentaria debido a sus características hidrofílicas, su titulación en infusión continua es difícil debido a sus variabilidad individual⁽⁷⁾.

Esmolol

El esmolol, tiene un inicio de acción de aproximadamente un minuto y una vida media de eliminación de nueve minutos después de suspender la infusión, esto hace que su titulación sea fácil de acuerdo con la respuesta obtenida, y debido a su metabolismo por esterasas plasmáticas puede ser utilizado en pacientes tanto con falla renal y hepática, sin necesidad de ajustar la dosis. Está indicado en resección de feocromocitoma

Cuadro IV. Indicaciones de los beta-bloqueadores en el período perioperatorio.

Preoperatorio	Transoperatorio	Postoperatorio
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Taquiarritmias • Cardiopatía isquémica • Cardiopatías congénitas • Tirotoxicosis • Cardioprotección en pacientes de intermedio/alto riesgo cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la respuesta simpática a procedimientos • Ansiólisis • Crisis hipertensiva • Taquiarritmias 	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis hipertensiva • Taquiarritmias

Cuadro V. Características farmacológicas de los beta-bloqueadores.

	Propanolol	Labetalol	Atenolol	Metoprolol	Esmolol	Carvedilol	Bisoprolol
Grupo	No selectivo	No selectivo, bloqueo α_1	Selectivo	Selectivo	Selectivo	No selectivo, bloqueo α_1	Altamente selectivo
ASI	No	No	No	No	No	Sí	No
Efecto pico	1-2 min	5 min	5 min	20 min	6-10 min	5 min	2 min
Vida media	3-5 h	3-6 h	6-9 h	3-7 h	9 min	14 h	9-12 h
Vía de administración	IV, VO	IV, VO	IV, VO	IV, VO	IV	VO	VO
Metabolismo	Hepático	Hepático	Renal	Hepático	Esterasas plasmáticas	Hepático	Hepático

ASI: actividad simpática intrínseca, IV: intravenoso, VO: vía oral.

en asociación con bloqueadores alfa adrenérgicos, para el tratamiento de tirotoxicosis, hipertensión inducida y toxicidad cardiovascular inducida por epinefrina o cocaína; así como, para inducir hipotensión controlada y como coadyuvante en la terapia electroconvulsiva. El manejo transoperatorio con esmolol en bolo a dosis baja de inicio y posteriormente en infusión demostró menos episodios de hipotensión, la cual puede ser la causa del aumento en la presentación de eventos cerebrales asociados con el uso de BB^(7,8).

Aunque los efectos cardioprotectores de los BB son controvertidos en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio o alto para cirugía no cardíaca, lo son aún más limitados para cirugía cardíaca. Un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados concluyó que el esmolol es probablemente el mejor BB en el período perioperatorio en pacientes programados para cirugía cardíaca, siendo utilizado principalmente en tres situaciones: 1) prevención de la respuesta hemodinámica a algunos procedimientos (particularmente extubación); 2) tratamiento y profilaxis de fibrilación auricular en «bypass» cardiopulmonar; 3) administración transoperatoria con la finalidad de mejorar la cardioprotección. Sin embargo, se tienen pocos datos sobre el efecto de los BB en cirugía cardíaca, por lo que son necesarios estudios controlados en poblaciones de alto riesgo⁽⁹⁾.

Inclusive aunque el esmolol carece de efectos analgésicos, se ha observado que la infusión en el período transoperatorio puede potenciar los efectos de los anestésicos y disminuir el requerimiento de analgésicos en el período postoperatorio, disminuir los puntajes de la escala visual análoga del dolor, sin modificar la profundidad anestésica⁽¹⁰⁾.

Metoprolol

El metoprolol es un beta-bloqueador selectivo; sin embargo, a altas dosis puede actuar tanto en receptores β_1 y β_2 , está indicado en el período perioperatorio para el control hipertensivo y manejo de taquiarritmias.

Propanolol

El propanolol interactúa con receptores β_1 y β_2 , altamente lipofílico por lo que atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica, a pesar de ser una base, se une fuertemente a proteínas (90%) especialmente a α -1 glicoproteínas, se metaboliza en hígado de lo cual resulta un metabolito activo, hidroxipropanolol, el cual tiene vida media más corta que el propanolol; indicado para el control antihipertensivo y manejo de taquiarritmias.

Atenolol

El atenolol es un bloqueador 1 selectivo, menos lipofílico que el propanolol por lo que tiene pocos efectos colaterales, su

alta selectividad por el receptor 1 lo hace ideal para la prevención de arritmias supra-ventriculares recurrentes, manejo antihipertensivo y de angina estable. Recomendado como profiláctico en pacientes que serán sometidos a cirugía no cardíaca y con dos o más factores de riesgo cardiovascular. No exacerba la hipoglucemia inducida por insulina, por lo que se recomienda su uso en pacientes diabéticos sin manejo antihipertensivo previo.

La evidencia sugiere que la administración de BB a altas dosis el día de la cirugía y en ausencia de titulación de la dosis se ha relacionado con efectos deletéreos e incremento de la mortalidad, y por otro lado recomienda, más no prueba de forma definitiva, que cuando es posible y está indicado los BB deben ser administrados e incluso pueden ser iniciados semanas antes de la cirugía electiva^(11,12). La dosificación de los BB aún no es clara, se sugiere iniciar con dosis bajas e incrementar de acuerdo con la respuesta obtenida hasta alcanzar la meta para frecuencia cardíaca y presión sistólica ya mencionadas, sin dejar de lado las comorbilidades del paciente y de ser necesario, ajustar la dosis de acuerdo con las fallas orgánicas e interacciones. Se debe titular la dosis preoperatoriamente para alcanzar adecuada frecuencia cardíaca y mejorar los beneficios mientras se busca disminuir los riesgos de bradicardia e hipotensión. La titulación debe mantenerse durante el período transoperatorio y mantener, de ser posible, la frecuencia cardíaca entre 60 y 80 latidos por minuto, en ausencia de hipotensión⁽¹¹⁾.

ESTUDIOS EN HUMANOS SOBRE EL USO DE BB EN EL PERIOPERATORIO

El estudio DECREASE (*Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo*) comprende el estudio aleatorizado de 112 pacientes programados para cirugía vascular y que tenían un factor de riesgo cardíaco, se compara bisoprolol contra placebo; el bisoprolol fue iniciado una semana previa a la cirugía y la dosis se tituló de acuerdo con la frecuencia cardíaca. Se observó una reducción de la mortalidad cardíaca del 89% y del IM (3.4 versus 34%, $p < 0.001$), tendencia que se mantuvo durante tres años⁽¹¹⁾.

En el estudio POBBLE (*PeriOperative Beta-BLockadE*) se incluyeron 103 pacientes, con bajo riesgo cardíaco, programados para cirugía vascular infrarrenal electiva, recibieron de forma aleatorizada tartrato de metoprolol o placebo, no observándose significancia estadística en la reducción de la mortalidad (13 y 15%, $p = 0.78$)⁽¹³⁾.

El estudio MaVS (*Metoprolol after Vascular Surgery*) incluyó 497 pacientes programados para cirugía abdominal o vascular infrainguinal, a los cuales se les administró de forma aleatorizada succinato de metoprolol o placebo, sin que se observara diferencia en la mortalidad a 30 días (10.2 y 12%, $p = 0.57$)⁽¹⁴⁾.

El estudio DIPOM (*Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity*) incluye el estudio aleatorizado de 921 pacientes mayores de 39 años de edad, con duración de cirugía mayor a una hora, los cuales recibieron metoprolol o placebo, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 30 días (6 y 5%, $p = 0.66$)⁽¹⁵⁾.

El estudio POISE incluyó a 8,351 pacientes mayores de 45 años de edad, con más de tres factores de riesgo cardiovascular, historia de enfermedad cardiovascular o programados para cirugía vascular mayor, recibieron de manera aleatorizada metoprolol o placebo; la dosis inicial de metoprolol fue de 100/mg, 2 a 4 horas antes de la cirugía, administrando la segunda dosis de 100/mg a las 6 horas posteriores, continuando el tratamiento durante 12 horas, con dosis total de 400/mg de metoprolol, no se administraba la dosis si la presión arterial sistólica era menor a 100/mmHg. Se observó disminución en la mortalidad, IM o arresto cardíaco no fatal a los 30 días de 3.9% versus 5.8% ($p = 0.04$), así como reducción IM no fatal de 30% (3.6 versus 5.1%, $p < 0.001$), sin embargo, se observó aumento en la mortalidad de 33% (3.11 versus 2.3% $p = 0.03$), de la incidencia de eventos vasculares cerebrales (1.0 versus 0.5%, $p = 0.005$) y de hipotensión (15 versus 9.7%, $p < 0.0001$)⁽¹⁶⁾.

Esta discrepancia en los resultados probablemente se deba a las características individuales del paciente, al tipo de cirugía y a la terapia con BB (fármaco, dosis, posología, inicio del tratamiento).

En 2014 se publicó una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron 17 estudios con 12,391 pacientes tratados con beta bloqueador por lo menos un día antes del procedimiento quirúrgico, en donde se encontró que el riesgo relativo de infarto al miocardio no fatal en el grupo con tratamiento fue de 0.69 (IC 95% 0.58-0.82), mientras que el riesgo de eventos vasculares cerebrales no fatales fue de 1.76 (IC 95% 1.07-2.91), de hipotensión de 1.47 (IC 95% 1.34-1.60) y de bradicardia de 2.61 (IC 95% 2.18-3.12). Este estudio concluyó que la administración preoperatoria de

beta bloqueador sólo disminuye el riesgo de infarto al miocardio no fatal e incrementa el riesgo de eventos vasculares cerebrales, de bradicardia y de hipotensión, por lo que sólo deben administrarse en escenarios específicos de alto riesgo cardiovascular⁽¹⁷⁾.

INTERACCIONES

Las interacciones de los BB con los agentes anestésicos no ocasionan, por sí solos, complicaciones hemodinámicas perioperatorias. Los efectos cardíacos de los BB y los opioides son aditivos, sin exacerbación. El efecto antagonista en la actividad simpática de los BB está en relación con el tono simpático de base, y sus efectos sobre éste son limitados en ausencia de estímulo.

En cuanto a los vapores halogenados parece que sólo el enflurano y halotano exacerbaban el efecto cronotrópico e inotrópico negativo de algunos BB, y únicamente a concentraciones mayores a 1.5 CAM (concentración alveolar mínima). Por lo que en pacientes beta-bloqueados se pueden usar agentes halogenados a bajas concentraciones para evitar bradicardia e hipotensión.

Los efectos cardiovasculares de los bloqueadores neuromusculares pueden ser modificados por los BB, disminuyendo la frecuencia cardíaca, incrementando la presión arterial y el

Cuadro VI. Dosis de los beta-bloqueadores en el período perioperatorio vía oral.

	Dosis inicial (diaria)	Dosis máxima (diaria)
Propanolol	40 mg cada 12 h	400 mg
Labetalol	200 mg en cada 12 h	800 mg
Atenolol	50 mg en cada 12 h	200 mg
Metoprolol	12.5 mg cada 8, 12 o 24 h	300 mg
Carvedilol	3.125 mg cada 24 h	50 mg
Bisoprolol	1.25 mg cada 24 h	10 mg

Cuadro VII. Dosis de los beta-bloqueadores en el período perioperatorio vía intravenosa.

	Bolo inicial	Dosis de mantenimiento
Propanolol	1 mg/1 min	0.2-1 mg cada 3-4 h
Atenolol	1-5 mg/5 min	20 mg/24 h
Metoprolol	1-5 mg/5 min	Incremento de 1-5 mg y repetir cada 6-12 h 20-30 mg/24 h
Labetalol	150 mg/kg/5 min	Incremento de 1-5 mg y repetir cada 4-6 h Bolos de 5-20 mg y repetir cada 4-6 h
Esmolol	0.500-1 mg/kg/1 min	Infusión 1-2 mg/min, incrementar 2.5-5 mg/h de acuerdo con la respuesta Dosis máxima 15 mg/h o 300 mg/24 h 25-50 µg/kg/min la cual puede incrementarse cada 10-20 min en 25 µg/kg/min de acuerdo con la respuesta Dosis máxima de 300 µg/kg/min

Cuadro VIII. Recomendaciones para la terapia perioperatoria con beta-bloqueadores⁽³⁾.

Guías de recomendaciones perioperatorias 2003	Guías de recomendaciones perioperatorias 2009
Clase I	
1. Los BB deben continuarse en pacientes programados para cirugía y que están recibiendo BB como tratamiento de angina, arritmias sintomáticas, hipertensión arterial, u otra indicación clase I en las guías de la ACC/AHA. (Nivel de evidencia C)	1. Los BB deben continuarse en pacientes programados para cirugía y que están recibiendo BB como tratamiento de angina, arritmias sintomáticas, hipertensión arterial, u otra indicación clase I en las guías de la ACC/AHA. (Nivel de evidencia C)
2. Los BB deben iniciarse en pacientes programados para cirugía cardiovascular con alto riesgo cardíaco. (Nivel de evidencia B)	
Clase IIa	
1. Los BB son recomendados en pacientes programados para cirugía vascular en quienes durante la valoración preoperatoria se identifica enfermedad coronaria. (Nivel de evidencia B)	1. Titulación de BB para frecuencia cardíaca y presión arterial se recomiendan en pacientes programados para cirugía vascular con alto riesgo para desarrollar enfermedad coronaria o en los que se encuentra isquemia cardíaca en la valoración preoperatoria. (Nivel de evidencia B)
2. Los BB son recomendados en pacientes programados para cirugía vascular en quienes en la valoración preoperatoria se identifica riesgo cardíaco elevado, definido como la presencia de más de un factor de riesgo. (Nivel de evidencia B)	2. Titulación de BB para frecuencia cardíaca y presión arterial son razonables en pacientes programados para cirugía vascular que en la valoración preoperatoria se identifica riesgo cardíaco elevado, definido como la presencia de más de un factor de riesgo. (Nivel de evidencia C)
3. Los BB son recomendados en pacientes en quienes en la valoración preoperatoria se identifica enfermedad coronaria o riesgo cardíaco elevado, definido como la presencia de más de un factor de riesgo y que serán sometidos a la cirugía de riesgo intermedio o vascular. (Nivel de evidencia B)	3. La titulación de BB para frecuencia cardíaca y presión arterial es razonable en quienes en la valoración preoperatoria se identifica enfermedad coronaria o riesgo cardíaco elevado, definido como la presencia de más de un factor de riesgo y que serán sometidos a cirugía de riesgo intermedio o vascular. (Nivel de evidencia B)
Clase IIb	
1. La utilidad de los BB es incierta en pacientes programados para cirugía de riesgo intermedio o vascular, en los cuales la valoración preoperatoria identificó sólo un factor de riesgo. (Nivel de evidencia C)	1. La utilidad de los BB es incierta en pacientes programados para cirugía de riesgo intermedio o vascular, en los cuales en la valoración preoperatoria se identificó sólo un factor de riesgo en ausencia de enfermedad coronaria. (Nivel de evidencia C)
2. La utilidad de los BB es incierta en pacientes programados para cirugía vascular sin factores de riesgo y que no estén recibiendo BB. (Nivel de evidencia B)	2. La utilidad de los BB es incierta en pacientes programados para cirugía vascular sin factores de riesgo y que no estén recibiendo BB. (Nivel de evidencia B)
Clase III	
1. Los BB no deben ser administrados a pacientes programados para cirugía y que tiene contraindicaciones absolutas para BB. (Nivel de evidencia C)	1. Los BB no deben ser administrados a pacientes programados para cirugía y que tienen contraindicaciones absolutas para BB. (Nivel de evidencia C)
	2. La administración de rutina de BB en ausencia de titulación de la dosis no es útil y puede ser dañina en pacientes que no están en tratamiento con BB programados para cirugía no cardíaca

gasto cardíaco, por lo que deben ser usados con precaución, en especial con el uso concomitante de neostigmina, que puede prolongar la bradicardia.

Durante anestesia neuroaxial, la cual se espera que cause bradicardia, debe considerarse con precaución la posibilidad de que sus efectos cardiovasculares se sumen a los de los BB, sin embargo, se consideran seguros ya que anormalmente no exacerban la bradicardia y de llegarse a presentar, responden al manejo con atropina, a menos que exista sobredosificación de anestésicos locales. Los BB reducen el aclaramiento hepático de opioides y anestésicos locales. El metoprolol en particular, incrementa la vida media de eliminación hasta en un 25%, prolongado la duración de su efecto por lo que se debe disminuir la dosis⁽⁵⁾ y por otro lado, la lidocaína disminuye el aclaramiento sistémico del labetalol al inhibir de forma directa su metabolismo, por lo que debe ajustarse su dosificación.

El atenolol y esmolol, debido a su metabolismo renal y por esterases plasmáticas respectivamente, tienen pocas interacciones farmacológicas, por lo que son seguros para su administración en pacientes con insuficiencia hepática y renal⁽¹⁸⁾.

La interacción de los BB con epinefrina, puede tener efectos adversos graves. Los BB no selectivos evitan la vasodilatación periférica y son aditivos al efecto alfa de vasoconstricción, lo que favorece la presentación de crisis hipertensivas con presiones sistólicas por encima de 200 mmHg, de difícil control que pueden ocasionar eventos cardiovasculares cerebrales; efecto no esperado con los BB selectivos. Esta reacción puede estar relacionada con la dosis de epinefrina, ya que dosis pequeñas utilizadas en combinación con anestésicos locales pueden no ocasionar dicha reacción⁽¹⁹⁾.

Los BB son seguros en pacientes que serán sometidos a cirugía bajo anestesia general o regional y es de vital impor-

tancia la vigilancia transoperatoria tanto de hipovolemia e hipercapnia, que normalmente es compensada por hiperreactividad simpática, ya que éstas potencian los efectos cardiovasculares negativos tanto de los BB como de los anestésicos, y de no corregirse la actividad simpática será insuficiente para compensar estas alteraciones.

CONCLUSIONES

En ausencia de contraindicaciones absolutas se deben administrar BB en pacientes con más de un factor de riesgo cardiovascular y que serán sometidos a cirugías de riesgo intermedio o alto. Su dosis debe ser individualizada e iniciarse de forma ideal entre 30 días y al menos una semana antes de la cirugía, para alcanzar frecuencia cardíaca entre 60 y 70 latidos por minuto, prefiriendo los BB sin ASI. Se recomienda iniciar con dosis bajas (Cuadros VI y VII) y ajustarse hasta alcanzar la meta de frecuencia cardíaca entre 60 y 70 latidos por minuto y presión sistólica > 100/mmHg (Cuadro VIII).

Cuando el paciente recibe BB como manejo antihipertensivo la ausencia de evidencia contundente a favor de sus efectos cardioprotectores no justifica su suspensión, por lo que no deben retirarse y aun menos si están indicados para manejo de falla cardíaca crónica y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; si la falla cardíaca se encuentra descompensada puede considerarse reducir la dosis o suspenderlos temporalmente. De ser posible se deben suspender las cirugías no cardíacas hasta que se pueda ajustar la terapia médica y mejorar las condiciones perioperatorias.

La duración óptima del tratamiento perioperatorio con BB no se conoce con certeza, la aparición de eventos cardíacos retardados es un incentivo para continuar el manejo por al menos algunos meses.

REFERENCIAS

1. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmisión sistemas nervioso autónomo y motor somático. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a ed. México: McGraw-Hill; 2006. p. 113-147.
2. Tamargo-Menéndez J, Delpón-Mosquera E. Farmacología de los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos [Internet]. Editores CardioTeca; 2013. [actualizado 22 agosto 2013, citado 09 junio 2014]. Disponible en: www.cardioteca.com/centro-de-recursos-clinicos-bisoprolol/644-farmacologia-clinica-de-los-betabloqueantes.html
3. Poldermans D, Boersma E, DeHert E, Eeckhout E, Fowles G, Gorenek B, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Heart Journal* [Internet]. 2009 [citado 14 junio 2014];30:2769-2812. Available in: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/22/2769.full.pdf+html?etoc>
4. Fleischmann KE, Beckman JA, Calkins h, Fleisher LA, Freeman WK, Froehlich JB, et al. ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. *JACC* [internet]. 2009 [citado 14 junio 2014];54. Available in: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2009.07.004v1>
5. Shamsuddin A, Barash PG. Perioperative use of beta-blockers: past, present and future. *Int Anesthesiol Clin*. 2002;40:133-157.
6. Fontes ML, Varon J. Perioperative hypertension crisis: newer concepts. *Int Anesthesiol Clin*. 2012;50:40-58.
7. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:615-627.
8. Yu SKH, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;112:267-281.
9. Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, Oriani A, Distaso F, Monaco F, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:625-632.
10. Celebi N, Cozmeci EA, Canbay O. Intraoperative esmolol infusion reduces postoperative analgesic consumption an anaesthetic use during septorhinoplasty: a randomized trial *Science Direct* [Internet]. 2014 [actualizado 02 febrero 2014, citado 16 junio 2014]. Available in: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010400140000037.

11. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blakens-teijn JD, et al. The effect on bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echoicardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-1794.
12. Harte B, Jaffer AK. Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: evolution of the evidence. *CCJM.* 2014;75:513-519.
13. Brady AR, Gibbs Js, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative betablockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41:602-609.
14. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effect of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152:938-990.
15. Juul AB, Wetterslev J, Gludd C, Kofoed-Enevoldsen A, Jesen G, Callensen T, Norgaard P, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomized placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
16. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1847.
17. Wijesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, et al. Perioperative Beta Blockade in Noncardiac Surgery: A Systematic Review for the 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014;64(22):2406-2425
18. Penachi-Bosco FA, Cerqueira-Braz JR. Beta-blocker in anesthesiology: clinical and pharmacological aspects. *Rev Bras Anesthesiol.* 2001;51:431-447.
19. Horn JR, Hansten PD. The dangers of beta-blockers and epinephrine. *Pharmacy Times.* 2005;09:31.