

Impacto del tratamiento beta bloqueante en la selección de pacientes para trasplante cardíaco

Omar Angel Gabrielli*

Los profundos conocimientos de la hiperactividad neurohormonal como base de la fisiopatología y del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC), así como el papel de la terapia dirigida a controlar y modular esta actividad, han modificado de forma sustancial las expectativas en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Los importantes avances en el tratamiento farmacológico -en especial beta bloqueantes y otras modalidades no farmacológicas- han hecho reconsiderar las indicaciones del trasplante cardíaco (TC). En comparación con la terapia médica, el beneficio del TC sólo se demuestra entre aquellos pacientes considerados más graves y con altas posibilidades de muerte durante el primer año¹.

Diversas pruebas funcionales tienden a objetivar las limitaciones físicas, con el fin de estratificar mejor las poblaciones y sus riesgos, debiendo ser realizadas en el estado de mayor compensación posible y con la medicación bien titulada. De los métodos utilizados para estudiar la capacidad funcional en la ICC avanzada el más estandarizado para la selección de los pacientes para TC, es la medición del consumo de oxígeno y el umbral anaeróbico durante el ejercicio.

La medición del consumo máximo de oxígeno es un sustancial predictor de mortalidad. El tratamiento en base al empleo de drogas con propiedades beta bloqueantes ha demostrado en los últimos años reducir la mortalidad, sin modificar el consumo máximo de oxígeno, originándose la posibilidad de especular que tal prueba no sería ya, tan precisa como indicador pronóstico en estos pacientes.

Mancini y col.² ya habían observado entre aquellos pacientes con ICC que no fueron considerados candidatos para TC y con un consumo máximo de oxígeno ≤ 14 ml/kg/min durante el ejercicio, que presentaban una sobrevida durante el primer y segundo año del 47% y 32%, respectivamente; lo

cual era significativamente peor que la sobrevida posterior al TC. En cambio, para los pacientes cuyos valores obtenidos fueron > 14 ml/kg/min, tuvieron una sobrevida mayor durante el primer y segundo año, 94% y 84%, respectivamente.

Se ha formado un consenso, en donde, la simple medición del consumo máximo de oxígeno es el mejor indicador pronóstico en estos graves pacientes ambulatorios. Sin embargo, debemos afirmar que la mayoría de los trabajos con consumo máximo de oxígeno realizados fueron previos al empleo más amplio y rutinario de drogas beta bloqueantes^{3,4}. Por lo tanto, cabría preguntarse, ¿cuál será el rol actual del consumo de oxígeno, como prueba de valor pronóstico en pacientes bajo tratamiento beta bloqueante?

Algunos autores, comienzan a replantear nuevamente su real valor pronóstico, habida cuenta que dichos agentes farmacológicos carecen o tienen escaso impacto en el mismo, y en cambio se ven asociados con una uniforme reducción de la morbimortalidad del 35%, aproximadamente.

En una reciente publicación, O'Neill y col.⁵ demostraron que entre aquellos pacientes, con o sin terapia beta bloqueante y con un consumo de oxígeno bajo (≤ 14 ml/kg/min), se ponía en evidencia una pobre sobrevida o una mayor necesidad de TC. Ellos consideraron que la asociación entre consumo máximo de oxígeno y sobrevida fue significativamente importante entre los pacientes bajo tratamiento beta bloqueante, demostrando que el empleo de beta bloqueantes se asociaba con una mejoría en la sobrevida, excepto cuando el consumo máximo de oxígeno era demasiado bajo, con valores iguales o inferiores a 10 ml/kg/min.

Así, los beta bloqueantes parecieran otorgar cierto grado de protección sobre la mortalidad (y necesidad de TC), aún cuando los valores obtenidos sean considerados ciertamente bajos.

Es digno de mencionar que, los niveles considerados muy bajos de consumo máximo de oxígeno: ≤ 10 ml/kg/min, al no asociarse con una mejor expectativa de vida, nos permitiría aludir que la mejoría en la sobrevida observada con el uso de beta bloqueantes puede ser muy pobre entre estos pacientes con severo compromiso de la capacidad funcional, en los cuales la mortalidad continúa siendo alta, independientemente del empleo de beta bloqueantes.

Peterson y col.⁶ consideraron que el consumo máximo de oxígeno es una herramienta de información pronóstica extremadamente útil, pero que también el uso de beta bloquean-

* Laboratorio de Insuficiencia Cardíaca y Miocardiopatías.
Servicio de Cardiología.
Hospital Gral. De Agudos "Dr. Juan A. Fernández" - GCBA.
Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Omar A. Gabrielli
Mansilla 4050, Piso 3º "A"
CP 1425 - Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Cel.: 1544729342
E-mail: ogabrielli@fibertel.com.ar

Trabajo recibido: 22/3/2006
Trabajo aprobado: 10/8/2006

tes es una importante variable a tener en cuenta al momento actual. Ellos precisan que los pacientes con ICC bajo terapia beta bloqueante con un consumo máximo de oxígeno ≥ 12 ml/kg/min obtuvieron una mayor sobrevida durante el primer y tercer año comparado con aquellos post-trasplantados. En cambio, para aquellos pacientes sin tratamiento beta bloqueante y valores < 14 ml/kg/min, obtuvieron una sobrevida menor comparada con los trasplantados.

Por lo tanto, conocer el *status* de si el paciente se halla bajo tratamiento beta bloqueante o no, podría tener un impacto en la interpretación de la predicción de eventos adversos futuros al momento de efectuar una prueba de consumo de oxígeno.

Estos hallazgos, confirman la importancia pronóstica del consumo máximo de oxígeno, aún en la era actual de los beta bloqueantes. Seguramente, bajos niveles se perfilan a ser considerados como predictores más fuertes de mortalidad, en pacientes beta bloqueados que en aquellos sin tratamiento⁷.

Por la significativa mejoría en la sobrevida observada entre aquellos pacientes tratados con beta bloqueantes, el tradicional punto de corte de < 14 ml/kg/min para considerar el TC, nos obliga a considerar la necesidad de reevaluar dicho punto de corte a niveles algo más bajos, como mucho más apropiados en la actualidad^{5,8}.

Todos estos datos, sólo vienen a confirmar la importante ventaja en la sobrevida otorgada por los beta bloqueantes, pero fundamentalmente entre aquellos con una capacidad funcional que excedería los 10 ml/kg/min. Se destaca que a cada incremento en 1 ml/kg/min se lo asocia a un 5% de reducción en el riesgo de eventos⁶. Relacionándose directamente con una caída significativamente en el número de pacientes en lista de TC.

Esto pues nos señalaría, que la indicación de TC podría ser diferida en este grupo de pacientes, pero en asociación con un estrecho seguimiento clínico. Aproximadamente, el 90% de los pacientes en clase funcional III y IIb de la NYHA mejorarán su condición clínica bajo tratamiento beta bloqueante⁹. De este modo, la mayor parte de los pacientes ambulatorios tienen una indicación relativa de TC, es decir que si bien estaría indicado, el margen de beneficio no sería tan grande¹⁰. Es por lo tanto, en este grupo de pacientes ambulatorios bajo tratamiento optimizado donde se hace necesario identificar correctamente el grado de limitación en su capacidad funcional, a fin de estratificar riesgos de eventos adversos, y tomar la conducta médica adecuada.

Por lo cual, hay pocas dudas de la eficacia del TC en pacientes en clase funcional IV o *shock* cardiogénico (NYHA), pero se discute cada vez más la indicación del TC en pacientes en clase funcional III (NYHA) o con una cierta estabilidad clínica^{10, 11}.

Por lo tanto, podemos concluir que los niveles del consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio mantiene su valor pronóstico en insuficiencia cardíaca avanzada, muy especialmente entre aquellos pacientes bajo tratamiento optimizado con beta bloqueantes, y evidentemente niveles muy

bajos no se encuentran asociados con beneficios en la sobrevida en presencia de dicha modalidad terapéutica. Pareciera que tener como referencia, un punto de corte algo más bajo sería más adecuado en la actualidad al momento de la selección de pacientes para TC.

Haciendo referencia a los marcadores biológicos en IC, podríamos decir que las evidencias que surgen del análisis de grandes ensayos clínicos respecto a la terapia guiada con marcadores (péptido natriurético cerebral: BNP), son todavía controversiales, particularmente la relación entre cambios plasmáticos del BNP y morbimortalidad y/o cambios en el *status* clínico. Pero a modo de síntesis, podríamos decir que la persistencia de elevados niveles de marcadores biológicos a pesar del adecuado tratamiento con beta bloqueantes es considerada como un indicador más de mal pronóstico, por lo tanto, en forma conjunta con el consumo máximo de oxígeno puede ser una variable de ayuda al momento de decidir la indicación de un trasplante cardíaco.

Referencias bibliográficas

1. Manito N, Roca J, Kaplinsky E. Trasplante cardíaco: nuevos retos para el siglo XXI. Rev Esp Cardiol. 2004; 57 (8): 715-9.
2. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83: 778-786.
3. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH et al. Hemodynamic exercise testing. Circulation 1996; 94: 3176-83.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al for the US Carvedilol Great Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
5. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer S. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving β -blockers. Circulation 2005; 111:2313-2318.
6. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, Meyer T, Krekele P, Rogers JG. The effect of β -adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 70-77.
7. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, Pierson III RN, Wilson JR. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 787-93.
8. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 ml/kg min revisited. Am Heart J 2000; 139: 78-84.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohasci H, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Demets DL for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-1658.
10. Deng MC, De Meester MJ, Smits JMA, Heinecke J, Scheld HH, on behalf of the comparative outcome and clinical profiles in transplantation (COCPIT) study group. Effect of receiving heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. BMJ 2000; 32: 540-5.
11. Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria o avanzada. Rev Esp Cardiol 2004; 57(9): 869-83.