

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES
“DR. ABDEL M. FUENMAYOR P”
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE CARDIOLOGÍA**

**ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DESCOMPENSACIÓN
AGUDA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA:
Comparación de los efectos del carvedilol versus nebivolol sobre índices
ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda.
Universidad de Los Andes-Facultad de Medicina-Postgrado en Cardiología.**

AUTOR: Dra. Gabriela Milagro Guanay M.

TUTOR: Dr. Francisco Sánchez.

CO - TUTOR: Dra. Maite González.

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. José H. Donis H.

Mérida, 2021

**ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DESCOMPENSACIÓN
AGUDA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA:
Comparación de los efectos del carvedilol versus nebivolol sobre índices
ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda.
Universidad de Los Andes-Facultad de Medicina-Postgrado en Cardiología.**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
PRESENTADO POR EL MÉDICO
CIRUJANO GABRIELA MILAGRO
GUANAY MARTÍNEZ, C.I.NO. V-
19.528.527, ANTE EL CONSEJO DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES,
COMO CREDENCIAL DE MÉRITO
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO
DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA.**

AUTOR: Dra. Gabriela Milagro Guanay M.

Médico Cirujano, Residente III del postgrado de Cardiología de la Universidad de Los Andes.

TUTOR: Dr. Francisco Sánchez.

Médico Cardiólogo, Profesor titular de la Universidad de los Andes, Adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida – Venezuela.

CO - TUTOR: Dra. Maite González.

Médico Cardiólogo, Profesor titular de la Universidad de los Andes, Adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida – Venezuela.

ASESOR METODOLÓGICO: Dr. José H. Donis H.

Magister en Cardiología egresado de la Universidad Central de Venezuela, investigador II SPI-FONACIT, Profesor titular de la Universidad de los Andes, Adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida – Venezuela.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, le agradezco a Dios por permitirme consolidar las metas trazadas, en segundo lugar a mi familia, mi hija Camila Navarro, mi principal motivo para seguir adelante, en contra de las tormentas más difíciles, mi madre Zaida Martínez, mi padre Ramón Guanay, mi hermano Raimon Guanay, quienes siempre confiaron y oraron por mí, ayudándome a alivianar las cargas, a mi eterno compañero de vida, mi esposo Carlos Navarro, sin dejar atrás, las personas que fueron apareciendo en el camino, como ángeles que Dios colocó para encender una luz cuando el camino se tornaba oscuro, mis suegros Bertha Bastidas y Rafael Navarro, mis padrinos Dr. Carlos Guevara y Dr. Rafael Parra.

Así también debo agradecer a una persona que, aunque ya no está físicamente, hoy hace una fiesta en el cielo por verme crecer como profesional, mi abuela Martha Castillo, de igual manera a toda mi familia Martínez y Guanay, tíos, primos y amigos.

También agradezco a mi alma mater, la universidad de los andes, la casa de estudios que me otorgó el título de médico cirujano y que pronto me otorgará el título de cardiólogo clínico, además a CardioULA que me abrió las puertas, para pertenecer a esta gran familia, de este lugar debo nombrar a mi tutor de tesis Dr. Francisco Sánchez, por tanta dedicación y tiempo, a la Dra. Maite Gonzales, Dra. Lissette Aranguibel y todo el cuerpo de adjuntos por tantas enseñanzas, a todo el cuerpo de residentes y a mi gran equipo de co-residentes Jorge García y Marianela escalona.

INDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
III.	HIPOTESIS	13
IV.	OBJETIVOS	14
	• Objetivo General:	14
	• Objetivos Específicos:	14
V.	METODOLOGÍA.....	15
	• Diseño del estudio.....	15
	• Población a estudiar.....	15
	• Criterios de inclusión:	16
	• Criterios de exclusión:	16
	• Materiales y método:	18
VI.	PROCEDIMIENTO	20
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
VIII.	RESULTADOS	24
	• Características demográficas, clínicas y ecocardiográficas basales:.....	24
	• Figura 1. Velocidad de la onda e´ del anillo mitral en medias de comparación intragrupo.....	28
	• Figura 2. Comparación de la relación E/e´ en medias, ingreso - egreso intragrupo.	28
	• Figura 4. Comparación de la excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE) en media, ingreso - egreso intragrupo.	29
	• Figura 5. Comparación de la velocidad de la onda s´ del anillo tricúspide media, ingreso - egreso intragrupo	30
IX.	DISCUSIÓN	31
X.	LIMITACIONES	36
XI.	CONCLUSIÓN	37
XII.	RECOMENDACIONES	38
XIII.	BIBLIOGRAFÍA	39
XIV.	ANEXOS	45

RESUMEN

Antecedentes: Investigamos sobre las propiedades vasodilatadoras del carvedilol y nebivolol, y el efecto beneficioso de ambos fármacos en la dinámica de llenado ventricular.

Métodos: Veintidós pacientes con IC crónica, en descompensación aguda con FEVI <40% recibieron aleatoriamente carvedilol (n = 10) o nebivolol (n = 12). Se realizaron evaluaciones clínicas, paraclínicas y ecocardiográficas al inicio del estudio y a las 96 horas de hospitalización. Velocidades del flujo transmitral (Ondas E y A), tiempo de desaceleración de la onda E (TD), velocidades del anillo mitral (ondas e' y a'). Se calcularon las relaciones mitral E / A y E / e'. se evaluó la vena cava superior (VCI) y su colapsabilidad, función sistólica del VI y VD.

Resultados: En ambos grupos carvedilol y nebivolol, la onda e' del anillo mitral aumentó ($0,008 \pm 0,007$ p=0,011) para carvedilol, ($0,015 \pm 0,01$ p=0,010) para nebivolol, así mismo hubo disminución de la relación E/e' ($3,9 \pm 3,5$ p=0,007) para carvedilol, ($4,7 \pm 1,8$ p<0,001) para nebivolol, hubo disminución del diámetro de la VCI ($1,8 \pm 2,2$ p=0,032) para carvedilol, ($2,08 \pm 2,3$ p=0,011) para nebivolol, se presentó mejoría en función sistólica derecha, solo para el grupo de carvedilol, TAPSE ($1,3 \pm 1,4$ p=0,018) y onda s' del anillo tricuspídeo ($0,008 \pm 0,09$ p=0,019).

Conclusión: A las 96 horas de seguimiento, carvedilol y nebivolol mejoran de manera similar la función diastólica del VI, en pacientes con IC crónica descompensada.

Palabras clave: carvedilol, nebivolol, función diastólica, insuficiencia cardíaca.

SUMMARY

Background: We investigated the vasodilator properties of carvedilol and nebivolol, and the beneficial effect of both drugs on ventricular filling dynamics.

Methods: Twenty-two patients with chronic HF, in acute decompensation with LVEF <40%, randomly received carvedilol (n = 10) or nebivolol (n = 12). Clinical, paraclinical, and echocardiographic evaluations were performed at the beginning of the study and at 96 hours of hospitalization. Transmitral flow velocities (E and A waves), E wave deceleration time (TD), mitral annulus velocities (e' and a waves). The mitral E / A and E / e' ratios were calculated. The superior vena cava (IVC) and its collapse, LV and RV systolic function were evaluated.

Results: In both groups carvedilol and nebivolol, the e' wave of the mitral annulus increased (0.008 ± 0.007 p = 0.011) for carvedilol, (0.015 ± 0.01 p = 0.010) for nebivolol, likewise there was a decrease in the E / e' ratio. (3.9 ± 3.5 p = 0.007) for carvedilol, (4.7 ± 1.8 p <0.001) for nebivolol, there was a decrease in the IVC diameter (1.8 ± 2.2 p = 0.032) for carvedilol, (2.08 ± 2.3 p = 0.011) for nebivolol, there was improvement in right systolic function, only for the carvedilol group, TAPSE (1.3 ± 1.4 p = 0.018) and s' wave of the tricuspid ring (0.008 ± 0.09 p = 0.019).

Conclusion: At 96 hours of follow-up, carvedilol and nebivolol similarly improve LV diastolic function in patients with decompensated chronic HF.

Key words: carvedilol, nebivolol, diastolic function, heart failure.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia cardíaca aguda (SICA) se encuentra entre las causas más frecuentes de ingresos hospitalarios en pacientes mayores de 65 años de edad. En general el síndrome de insuficiencia cardíaca aguda se puede definir como la nueva aparición o recurrencia de un episodio de deterioro gradual o rápido de los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca que precisa tratamiento urgente o emergente dando lugar a un ingreso hospitalario ⁽¹⁾.

En la medida en que se produce el remodelado estructural de las cavidades cardíacas, como respuesta a la injuria miocárdica, la geometría ventricular normal se modifica y se produce dilatación progresiva de las cavidades cardíacas. Esta adaptación consiste en la esfericidad de las cámaras y adelgazamiento de las paredes ventriculares, con disminución de la función sistólica ventricular ⁽²⁾. Estas alteraciones funcionales y estructurales constituyen un mecanismo final común a todas las enfermedades cardíacas ⁽³⁾.

En pacientes con Insuficiencia cardíaca la descompensación suele ser gradual, predominando la sobrecarga de líquidos sobre la disminución de la perfusión tisular ^(4,5) con evidencia bioquímica de activación neurohormonal ^(6,7) y miocitolisis ⁽⁸⁾. La compensación del paciente desde el punto de vista clínico, mejora la sobrevida en el tiempo ^(9,10).

Los pacientes con descompensación aguda se clasifican en base a la presencia o ausencia de signos de hipoperfusión tisular (pulso filiforme, sudoración fría, cianosis periférica, hipotensión, taquicardia, confusión, oliguria) y a la presencia o ausencia de signos de congestión pulmonar (estertores,

radiografía de tórax anormal), y hemodinámicamente basándose en el índice cardíaco y la presión capilar pulmonar, estableciendo como puntos de corte un índice cardíaco mayor o menor a 2.2 l/min/m² y una PCP mayor o menor a 15mmHg. Bajo este escenario los pacientes con descompensación aguda se presentan mayormente con un perfil clínico-hemodinámico B (calientes-húmedos) donde el índice cardíaco se encuentra normal ≥ 2.2 l/min/m² y la PCP > 15mmHg (11).

En este contexto agudo, la ecocardiografía doppler aporta información anatómica, funcional y hemodinámica útil del corazón, no solo con fines diagnósticos, sino también pronósticos y terapéuticos. Múltiples indicadores pronósticos derivados de este método han sido identificados. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los diámetros y volúmenes ventriculares, y el estudio de la dinámica del llenado ventricular a través de los índices derivados del doppler del flujo transmitral, aportan actualmente una información invaluable para dirigir las estrategias de tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (12,13).

Diversas terapias en insuficiencia cardíaca han demostrado mejoría en parámetros ecocardiográficos de importancia, esto en pacientes crónicos. Los β -bloqueadores mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), disminuyen la masa ventricular, revierten el remodelado cardíaco y reducen la morbilidad y la mortalidad asociada con la insuficiencia cardíaca crónica (14,15).

Ensayos clínicos han confirmado el beneficio de agentes como carvedilol, metoprolol succinato XL, bisoprolol y nebivolol en el manejo de la IC leve,

moderada y severa ^(16,17). Estos medicamentos constituyen una recomendación clase IA en pacientes estables con IC crónica y disfunción sistólica ^(11,16,17). No obstante, según las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón, su administración en pacientes con descompensación aguda requiere el haber alcanzado una condición de euvolemia ^(18,19). Ahora bien, estudios recientes han demostrado que el carvedilol, es bien tolerados cuando se administra durante el episodio de descompensación aguda, antes del egreso ^(20,21).

El tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida (ICC), reduce la mortalidad, mejorando la función sistólica cardíaca y disminuye el remodelado adverso del ventrículo izquierdo; esto a largo plazo y en pacientes crónicos no descompensado, sin embargo, los efectos del fármaco sobre el llenado del ventrículo izquierdo, están menos estudiados. Alberto Palazzuoli y colaboradores ⁽²²⁾, evaluaron la función diastólica del ventrículo izquierdo en 58 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, 32 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento previo asociando carvedilol (grupo 1) y 26 continuaron su terapia estándar previa sin modificaciones (grupo 2), después de 4 meses de terapia, el grupo de carvedilol mostró un aumento significativo de la onda A ($p < 0.001$), tiempo de desaceleración TD ($p < 0.0001$), tiempo de relajación isovolumétrica TRIV ($p < 0.0001$) y una reducción significativa de la relación E/A ($p < 0,0005$) con respecto al grupo 2. También se observó mejoría a los 12 meses y después de 1 año de seguimiento, se adicionó una reducción del volumen sistólico, presión pulmonar y el consiguiente aumento de la fracción de eyección ⁽²²⁾.

Colmenárez M. Humberto J y colaboradores ⁽²³⁾. En su trabajo especial de grado evaluaron los efectos sobre los niveles plasmáticos de norepinefrina, índices ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda y sobrevida en insuficiencia cardíaca sistólica agudamente descompensada. Los pacientes fueron aleatorizados a protocolos de tratamiento diferentes P1 (dosis altas y frecuentes de diuréticos), P2 (captopril en titulación ascendente, dosis bajas de diuréticos), P3 (captopril y carvedilol en titulación ascendente, dosis bajas de diuréticos), P4 (carvedilol en titulación ascendente, dosis bajas de diuréticos), para el análisis, la muestra fue reagrupada en 2 estrategias de tratamiento, grupo A (n: 10) estrategia cardiorenal – hemodinámica, grupo B (n: 24) estrategia neuromoduladora. Los pacientes del grupo B experimentaron mejoría sostenida de los parámetros de función diastólica, dados por un incremento significativo del TDE y reducción de la relación E/e' septal y lateral (p= 0,0001), los resultados muestran que los pacientes tratados con IECA y BB tienen mejores resultados en términos de activación neurohormonal y dinámica de llenado ventricular izquierdo ^(23,24).

Por su parte, el nebivolol parece tener efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluidas mejoras en la fracción de eyección, volúmenes del ventrículo izquierdo y en la capacidad de ejercicio ⁽²⁵⁾. El nebivolol fue bien tolerado en todos los ensayos clínicos y los eventos adversos notificados con mayor frecuencia incluyen bradicardia, hipotensión y mareos. Se ha demostrado que el nebivolol aumenta el óxido nítrico dependiente del endotelio, lo que le confiere una acción vasodilatadora periférica única ^(25, 26,27). Patrianakos

et al ⁽²⁸⁾. examinaron los efectos del nebivolol frente al carvedilol sobre la función ventricular izquierda y la capacidad de ejercicio en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica e insuficiencia cardíaca en clase funcional II o III de la NYHA con una FEVI <45%. Al analizar los resultados entre los grupos, los investigadores encontraron que el carvedilol se asoció con una mejoría significativamente mayor en la FEVI que el nebivolol a los 3 meses ($p = 0,004$) y a los 12 meses ($p = 0,02$) ⁽²⁸⁾. El estudio SENIORS ⁽²⁹⁾, que incluyó pacientes con edad mayor a 70 años en insuficiencia cardíaca con FEVI menor al 35%, mostró en el punto final combinado de mortalidad por todas las causas y hospitalización por IC, una reducción significativa después del tratamiento con nebivolol en comparación con el placebo con una $p=0.039$, sin embargo, este efecto resultó ser menor que el obtenido con otros betabloqueantes actualmente recomendados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ^(29,30). En un metanálisis, se demostró que el carvedilol reduce la mortalidad por todas las causas en comparación con los BB selectivos β_1 , incluidos el metoprolol y el nebivolol, en ensayos de comparación directa aleatorizados en pacientes con insuficiencia cardíaca ^(31,32,33). El carvedilol tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiarrítmicas, vasodilatadoras y bloqueadoras de los receptores β_1 , β_2 y α_1 ^(34,35). Sus efectos bloqueadores del receptor β_2 y antioxidantes son críticos, ya que los receptores β_2 y el estrés oxidativo aumentan en la insuficiencia cardíaca ^(35,36).

Así mismo Mustafa Karabacak y colaboradores ⁽³⁷⁾, aleatorizaron 61 pacientes, y compararon carvedilol y nebivolol en su acción sobre la función ventricular izquierda, en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica. Los

resultados obtenidos mostraron mejoría similar en la fracción de eyección a los 6 meses, al igual que el índice de performance miocárdico, el diámetro del ventrículo izquierdo, el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) en cada grupo, se acortaron significativamente, y el tiempo de eyección (TE) se prolongó, pero no hubo diferencia entre los grupos. La capacidad funcional mejoró de manera similar de NYHA Clase II-III a Clase I en ambos grupos, al igual que la frecuencia cardíaca y presión arterial. La reducción de los niveles de péptido natriurético de tipo pro-BNP también fue comparable en ambos grupos ($p = 0,41$). Concluyendo que carvedilol y nebivolol pueden mejorar de forma similar la función sistólica del VI en pacientes con IC no isquémica.

Estos cambios antes descritos atribuidos al carvedilol, pueden obedecer en parte a la inhibición de la expresión de proteínas NF- κ B y TLR4 y aumentando la expresión de las proteínas β -arrestina 2, en las regiones afectadas del miocardio, que resulta en reducción de la inflamación, esto observado en animales de experimentación ⁽³⁸⁾.

En base a lo anteriormente expuesto, podemos plantear, que debido a los diversos efectos de dos betabloqueantes como el carvedilol y nebivolol, ambos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida: se podrían esperar cambios en parámetros ecocardiográficos, en especial en aquellos que evalúan la función diastólica, en pacientes agudamente descompensados, de forma temprana.

HIPOTESIS

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, en descompensación aguda, con respecto a la estrategia de tratamiento, se espera que carvedilol tenga mejores resultados sobre índices ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda, en comparación al nebivolol.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

Objetivo General:

Comparar el efecto de 2 estrategias de tratamiento médico, donde la diferencia la hace el tipo de betabloqueante utilizado, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI reducida, agudamente descompensada.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar el efecto de las estrategias terapéuticas propuestas, sobre las siguientes variables:
 - Determinación de la función diastólica por doppler transmitral y tisular, con sus diferentes parámetros.
 - Determinación de relación E/e' como índice de rigidez ventricular izquierda y de presiones de llenado.
 - Determinar el diámetro de la vena cava inferior.
 - Comparar los parámetros antes mencionados, al principio y a las 96 horas de la compensación, en ambos grupos buscando diferencias entre grupos e intragrupo.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes entre enero 2021 y agosto de 2021.

Población a estudiar

Pacientes ingresados en la unidad de cuidados agudos cardiovasculares del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes entre enero 2021 y agosto de 2021 con diagnóstico de síndrome clínico de insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, agudamente descompensada en clase funcional NYHA III-IV. Se realizó un seguimiento de 96 horas. El diagnóstico se realizó a través de los siguientes parámetros:

1. Historia clínica.
2. Radiografía de tórax.
3. Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones.
4. Exámenes de laboratorio de rutina.
5. Ecocardiograma bidimensional - doppler.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 80 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con FEVI reducida descompensada, de diferentes etiologías, sin tratamiento betabloqueante.
- Clase funcional NYHA III-IV / IV.
- Disfunción sistólica ventricular izquierda FEVI: <40%.
- Pacientes con o sin tratamiento convencional (IECA, digoxina, diuréticos, nitratos).
- Pacientes que no estén recibiendo betabloqueantes al momento de la descompensación.
- Consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Embarazadas.
- Enfermedad hepática, renal y neoplásica coexistente.
- Nivel de creatinina al ingreso mayor de 2.0 mg/dl.
- Enfermedad pulmonar severa.
- Síndrome coronario agudo.
- Edema agudo pulmonar.
- Enfermedad valvular coexistente severa (estenosis e insuficiencia, aórtica o mitral).
- Cardiopatía congénita.
- Bradicardia.

- Bloqueo AV de 2do o 3er grado.
- Enfermedad del nodo sinusal.
- PAS <90mmHg.
- Paciente que se niegue a participar en el estudio.

www.bdigital.ula.ve

Materiales y método:

Se establecieron dos protocolos de tratamiento farmacológico **protocolo 1 (P1) y protocolo 2 (P2)**. Después de la evaluación inicial, aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignados de forma aleatoria a recibir una de las dos estrategias de tratamiento a evaluar. **Protocolo 1:** consiste en dosis estándar mínima fija de IECA (Enalapril 5mg/día) excepto en pacientes que reciben tratamiento previo con IECA o ARA II en quienes se mantuvo la dosis previa, dosis mínima fija de diurético (Furosemida 20mg/día), dosis mínima fija de digitálico (Digoxina 0.125mg/día), dosis fija de ARM (Espironolactona 25mg/día) y titulación progresiva del betabloqueante CARVEDILOL con dosis inicial de 3,125 mg BID. **Protocolo 2** consiste en dosis estándar mínima fija de IECA (Enalapril 5mg/día) excepto en pacientes que recibían tratamiento previo con IECA o ARA II en quienes se mantuvo la dosis previa, dosis mínima fija de diurético (Furosemida 20mg/día), dosis mínima fija de digitálico (Digoxina 0.125mg/día), dosis fija de ARM (Espironolactona 25mg/día) y titulación progresiva del betabloqueante NEBIVOLOL con dosis inicial de 1,25 mg BID. De existir criterios para anticoagulación se adicionó warfarina. Se indicó dieta hipo sódica, con restricción hídrica <800cc para 24 horas.

El personal que administró y que evaluó diariamente al paciente fue ciego a cuál de los betabloqueantes estaba recibiendo el paciente. La titulación se realizó por cuartos de tableta, duplicando diariamente una o las dos dosis, hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, siempre y cuando se mantuviera la PAS

>90mmHg, no ocurriera hipotensión ortostática, ni síntomas (mareos, náuseas), bradicardia u otro efecto adverso.

La permanencia de los pacientes en cada estrategia de tratamiento estaba determinada por la evolución clínica, el alcance de dosis máxima tolerada del betabloqueante y la presencia de efectos adversos a la terapéutica administrada en un seguimiento estrecho durante 96 horas.

Posterior al alta los pacientes tendrán un seguimiento en la consulta en intervalo mensual, durante 6 meses.

www.bdigital.ula.ve

PROCEDIMIENTO

Una vez asignados los pacientes a un protocolo de tratamiento, se realizó una historia clínica para su hospitalización en la emergencia de agudos CV a cargo del equipo de investigación. Se realizó una evaluación clínica, paraclínica y ecocardiográfica de la siguiente manera:

1.- Evaluación clínica: Utilizando un formato de recolección de datos se obtuvo para cada paciente los siguientes datos demográficos, clínicos y paraclínicos: (Ver anexo ficha de recolección de datos) basal y a las 96 horas.

1.1.- Identificación: Edad, sexo, número de historia, dirección, teléfono, diagnóstico de insuficiencia cardíaca y otros.

1.2.- Índices clínicos: Clase funcional, peso, talla, presión arterial, frecuencia cardíaca, balance hídrico, diuresis horaria.

1.3.- Índices paraclínicos: Hemoglobina, hematocrito, glicemia, creatinina sérica, úrea, relación úrea / creatinina.

1.4- Exámenes cardiovasculares complementarios: Radiología de tórax PA y electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones.

2.- Evaluación ecocardiográfica — doppler: Los estudios ecocardiográficos fueron realizados usando un equipo marca Aloka modelo IPF-1701B comercialmente disponible. Se practicó un registro ecocardiográfico basal a todos los pacientes en el momento de la aleatorización al protocolo de tratamiento y otro al final del seguimiento 96 horas. Las imágenes

ecocardiográficas bidimensionales y doppler fueron realizadas en las vistas paraesternal y apicales estándar. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue realizada usando el método de Simpson. La masa del ventrículo izquierdo (VI) fue estimada usando la fórmula de Devereux et al ⁽³⁹⁾ basado en mediciones lineales, comparando del grosor parietal relativo (GPR) con la masa del VI: patrón geométrico normal (masa del VI <95 en mujeres o <115 en hombres y GPR < 0.42), remodelado concéntrico (masa normal del VI con aumento del GPR \geq 0.42), hipertrofia concéntrica (GPR \geq 0.42 con aumento de la masa VI) o excéntrica (GPR \leq 0.42 con aumento de la masa VI). Otros parámetros relacionados con la geometría y función ventricular fueron realizados según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular ⁽³⁹⁾. La función del ventrículo derecho (VD) fue evaluada por el método de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) medido en la pared libre, (disfunción del VD: TAPSE <17mm) y por doppler tisular derivado de la velocidad sistólica del anillo lateral tricuspídeo (onda s'), (disfunción del VD: Onda s' <9.5cm/seg). Los índices diastólicos fueron adquiridos sobre 3 a 5 latidos consecutivos usando una velocidad de registro de 50 a 100 cm / seg. Con Doppler de onda pulsada se registró la velocidad de flujo transmitral utilizando un volumen de muestra de 1 — 2 mm, localizada en la punta de los velos mitrales en la vista apical de cuatro cámaras incluyendo la velocidad del flujo transmitral temprano y tardío (onda E y onda A respectivamente), el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE) y la relación E/A. El Doppler tisular fue adquirido colocando la muestra de volumen sobre los márgenes septales y laterales del anillo mitral e

incluyendo la velocidad de desplazamiento proto y telediastólico del anillo mitral (onda e' y onda a' respectivamente) y la relación E/e', determinando el registro de presiones de llenado (aumento de presiones de llenado: relación E/e' > 14). Todas las mediciones fueron promediadas sobre tres ciclos (5 — 10 ciclos en pacientes con fibrilación auricular). La función diastólica anormal fue definida usando los siguientes criterios (disfunción grado I: patrón de relajación anormal; relación E/A < 0,8 TDE > 200 mseg, disfunción grado II: patrón pseudonormal; relación E/A: >0,8 - <2 TDE: 160 — 200mseg, E/e': > 14, aurícula izquierda >34 ml/ASC, insuficiencia tricúspide con Vmax: >2,8m/seg, disfunción grado III; patrón restrictivo: relación E/A > 2, TDE < 160 mseg. E/e': > 14, aurícula izquierda >34 ml/ASC, insuficiencia tricúspide con Vmax: >2,8m/seg. En pacientes con fibrilación auricular se determinó onda E mitral, onda e' tisular y la relación E/e' ⁽⁴⁰⁾. Se midió el diámetro de la vena cava inferior (VCI) en la vista subcostal, con el paciente en posición supina en 1,0 a 2,0 cm de la unión con la AD, perpendicular al eje largo de la VCI y el porcentaje de disminución en el diámetro durante la inspiración, VCI < 2,1 cm que colapsa > 50% sugiere presión normal de la AD de 3mmHg (rango, 0-5mmHg), VCI > 2,1 cm que colapsa < 50% sugiere presión elevada en AD de 15mmHg (rango, 10-20mmHg). VCI y colapso no correlacionado, valor intermedio de 8mmHg (rango, 5-10 mm Hg) ⁽³⁹⁾. Todas las imágenes fueron almacenadas por el investigador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra total fue de 22 pacientes, divididos en dos grupos de 10 pacientes para el grupo de carvedilol y 12 para el grupo de nebivolol, según el protocolo de tratamiento al que fue aleatorizado, inicialmente se realizó test de Shapiro-Wilk, para evaluar la normalidad entre los grupos, las variables cuantitativas continuas fueron expresadas con medidas de tendencia central (medias), y medidas de tendencia no central como desviación estándar, las variables categóricas fueron expresadas en términos de frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de variables continuas entre los pacientes del protocolo 1 y 2 se realizaron mediante pruebas paramétricas de T test independiente (entre grupos) y la T pareada (intragrupo) o en su defecto por las pruebas no paramétricas y las pruebas de chi cuadrado para las variables categóricas.

Se consideró estadísticamente significativo valor de $p \leq 0.05$. Los datos fueron recogidos por el investigador, procesados por un analista estadístico ciego a la información clínica, y procesados en el software IBM SPSS statistics versión 25.0

RESULTADOS

Características demográficas, clínicas y ecocardiográficas basales:

De los 23 pacientes evaluados, 1 paciente no fue aleatorizado debido a que presentó criterios de exclusión (comorbilidad renal no precisada al momento de la aleatorización). Para el análisis final fueron seleccionados 22 pacientes, 10 fueron aleatorizados a recibir carvedilol y 12 a nebivolol. La descripción de las características basales de los pacientes, son presentadas inicialmente por cada protocolo de tratamiento. La muestra estuvo compuesta mayoritariamente por hombres (81%), en edad promedio de 65 años, en ritmo sinusal, solo 5 pacientes se encontraban en fibrilación auricular (24%), en relación a la glicemia de ingreso debemos señalar que las muestras, no fueron tomadas en ayuna.

Las variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas, paraclínicas y ecocardiografías al ingreso, fueron similares en los 2 protocolos de tratamiento, **tabla 1**. Se observó disminución de los valores de frecuencia cardíaca a las 96 horas de hospitalización, en ambos grupos hasta 76,4 +/- 10,069 para carvedilol y 69,67 +/- 13,317 para nebivolol.

En la comparación de las variables ecocardiográficas no se observó diferencias estadísticamente significativas inter grupo **tabla 2**, sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas intragrupo, en los parámetros de función diastólica. La velocidad de la onda e' del anillo mitral lateral a las 96 horas de hospitalización, aumentó en comparación con el ingreso (0,008±0.007 p=0,011) para carvedilol, (0,015±0.01 p=0,010) para nebivolol

figura 1. Así mismo hubo disminución de la relación E/e' ($3,9\pm 3.5$ $p=0,007$) para carvedilol, ($4,7\pm 1.8$ $p<0,001$) para nebivolol, lo que plantea disminución de las presiones de llenado en ambos grupos **figura 2.** Se observó disminución del diámetro de la vena cava inferior (VCI) (1.8 ± 2.2 $p=0,032$) para carvedilol, (2.08 ± 2.3 $p=0,011$) para nebivolol **figura 3.**

Debe destacarse que el grado de compromiso de la función ventricular derecha, presentó mejoría en función sistólica, este resultado solo se observó en los pacientes del grupo que recibió carvedilol, registrándose aumento en la excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE) a las 96 horas de hospitalización, en comparación con el ingreso ($1.3\pm 1,4$ $p=0,018$) para carvedilol **figura 4,** de igual manera hubo aumento de la velocidad de la onda s' del anillo tricuspídeo ($0,008\pm 0.09$ $p=0,019$) para carvedilol **figura 5.**

Cuando se comparan la magnitud de cambio de las diferentes variables al ingreso y a las 96 horas en ambos grupos, destaca el aumento de la velocidad de la onda e' del anillo mitral con una tendencia significativamente mayor para el grupo de carvedilol ($0,008 \pm 0,007$) en comparación con nebivolol ($0,015 \pm 0,01$) $p 0,051$ **tabla 3.**

En relación con la medicación para el momento del ingreso al estudio, no hubo diferencia entre los protocolos y grupos de tratamiento.

TABLA Nº 1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

CARACTERÍSTICAS	CARVEDILOL (n=10)	NEBIVOLOL (n=12)	VALOR DE P
VARIABLES DEMOGRAFICAS			
EDAD (AÑOS)	61.8±7.8	68.2±10.6	0.128
SEXO (M/F)	10/0	8/4	0.068
VARIABLES CLÍNICAS			
PESO (KG)	77.2±13.3	71.2±16.1	0.36
FRECUENCIA CARDÍACA (LPM)	106.8±18.8	103.7±26.1	0.76
FRECUENCIA RESPIRATORIA (RPM)	24.3±3	27.9±6.1	0.11
PRESIÓN SISTÓLICA (mmHg)	131±27.6	132±23.7	0.89
PRESIÓN DIASTÓLICA (mmHg)	81±14.4	82.5±10.5	0.78
CLASE FUNCIONAL (III/IV)	4/6	5/7	0.63
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS			
RITMO (SINUSAL/ FA)	7/3	10/2	0.4
VARIABLES PARACLINICAS			
HEMOGLOBINA (gr/dl)	12.6±2.01	13.3±1.9	0.39
HEMATOCRITO (%)	40.4±8.8	39.5±7.6	0.85
LEUCOCITOS (u/ml)	7380±1589	7868±2814	0.63
GLICEMIA (gr/dl)	114.4±38	138.7±81.9	0.55
ÚREA (gr/dl)	54.05±26.4	52.8±27.2	0.92
CREATININA (gr/dl)	1.3±0.4	1.1±0.2	0.40
RELACIÓN ÚREA/CREATININA	43.7±15	47.9±25	0.6
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS			
SDVI (mm)	8.7±1.1	9.9±1.5	0.05
DDVI (mm)	59.7±4.5	56.1±6.5	0.16
PPD (mm)	10.9±1.1	11.4±1.9	0.47
ER	0.36±0.06	0.37±0.13	0.82
MASA INDEX (gr/m ² /sc)	127.3±20.6	144.7±29.7	0.11
FEVI (%)	20.7±5.7	25.5±7.4	0.13
FUNCIÓN DIASTÓLICA (I/II/III)	1/2/4	0/4/6	0.45
ONDA E mitral (m/seg)	0.85±0.20	1.02±0.3	0.14
ONDA A mitral (m/seg)	0.46±0.16	0.4±0.20	0.84
TDA (mseg)	143±40	135±42	0.67
RELACIÓN E/A	2.51±1.5	2.1±0.86	0.33
s´ lateral (m/seg)	0.056±0.01	0.059±0.02	0.75
e´ lateral (m/seg)	0.051±0.01	0.050±0.02	0.98
a´ lateral (m/seg)	0.05±0.01	0.05±0.02	0.34
RELACIÓN E/e´	18.7±5.7	20.6±7.4	0.51
TAPSE (mm)	14.7±3.8	16±3.7	0.43
s´ tricúspide (m/seg)	0.084±0.01	0.089±0.01	0.69
AI (ml/ASC)	60.4±18	52.2±12.2	0.22
AD (ml/ASC)	57.2±26.3	49.6±16.6	0.42
VCI (mm)	22.3±3.9	24.5±3.5	0.18
PSAP (mmHg)	40.4±17.5	49±14.8	0.26

TABLA N° 2.

COMPARACIÓN DE VARIABLES A LAS 96 HORAS, EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

CARACTERÍSTICAS	CARVEDILOL (n=10)	NEBIVOLOL (n=12)	VALOR DE P
VARIABLES PARACLÍNICAS			
ÚREA	56.3±20.2	54.1±22	0.62
CREATININA (gr/dl)	1.35±0.2	1.2±0.2	0.81
RELACIÓN ÚREA/CREATININA	45.6±10	44.9±18	0.66
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS			
SDVI (mm)	8.9±1.1	9.7±1.6	0.055
DDVI (mm)	59.6±4.7	55.9±6.8	0.09
PPD (mm)	10.4±1.5	11±2	0.65
ER	0.35±0.07	0.38±0.09	0.19
MASA INDEX (gr/m ² /sc)	131.7±23.4	133.7±24.5	0.74
FEVI (%)	22.2±5.3	26.2±7.7	0.18
ONDA E mitral (m/seg)	0.85±0.21	0.95±0.1	0.87
ONDA A mitral (m/seg)	0.46±0.16	0.4±0.20	0.69
TDA (mseg)	157.6±53.9	145±55.2	0.69
RELACIÓN E/A	2.01±0.9	2.7±1.2	0.37
s´ lateral (m/seg)	0.05±0.01	0.06±0.02	0.14
e´ lateral (m/seg)	0.059±0.01	0.066±0.03	0.06
a´ lateral (m/seg)	0.05±0.01	0.05±0.03	0.058
RELACIÓN E/e´	14.8±3.4	15.8±6.9	0.10
TAPSE (mm)	16±3.3	16.08±3.7	0.86
s´ tricúspide (m/seg)	0.092±0.01	0.091±0.01	0.73
AI (ml/ASC)	60.2±12.3	50.6±12.1	0.83
AD (ml/ASC)	57.2±26.3	49.4±17.3	0.14
VCI (mm)	20.5±3.2	22.4±4.8	0.28
PSAP (mmHg)	40.3±17.4	48.5±15.1	0.63

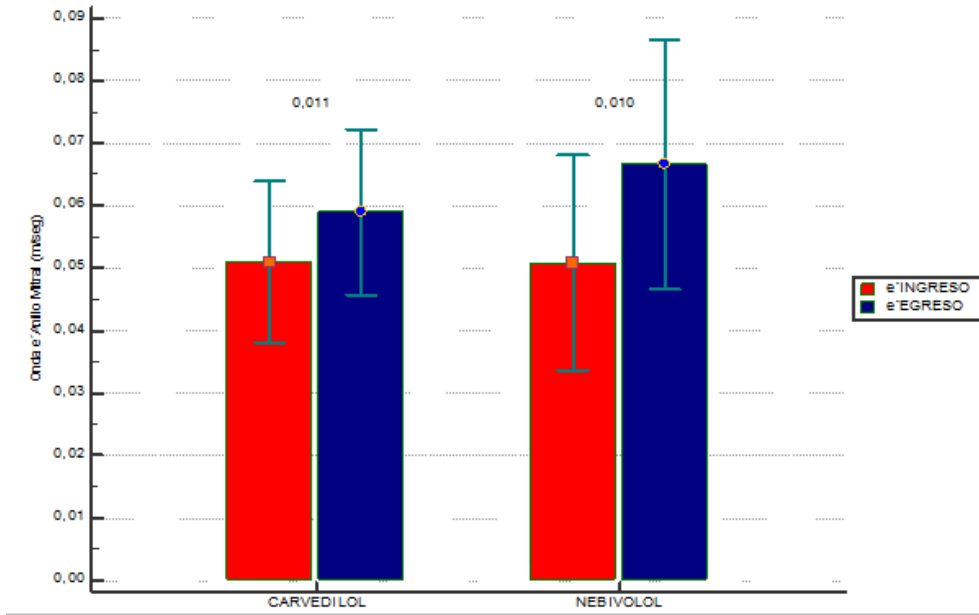


Figura 1. Velocidad de la onda e' del anillo mitral en medias de comparación intragrupo.

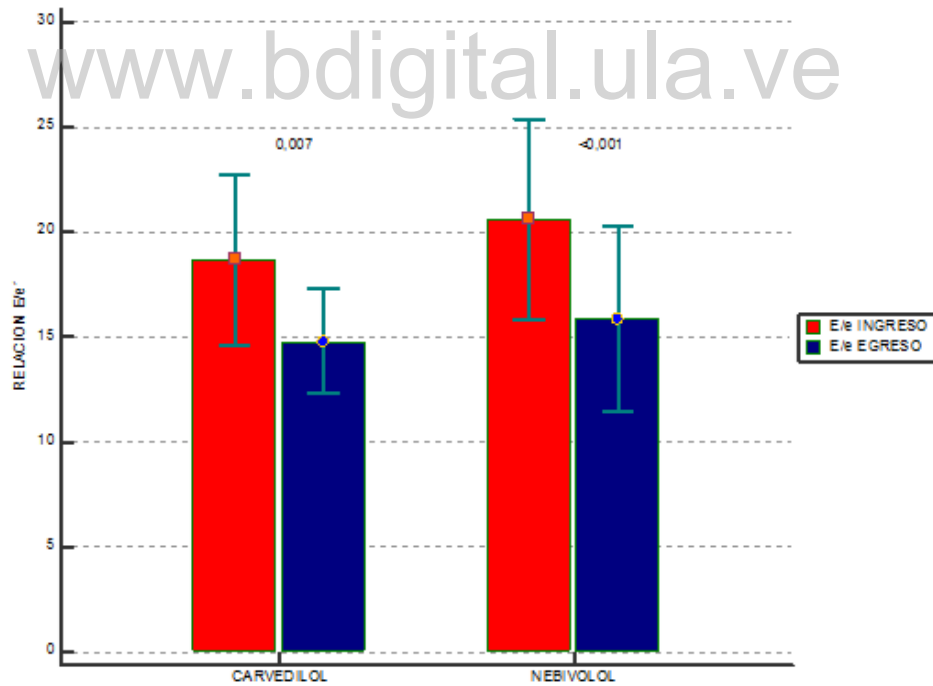


Figura 2. Comparación de la relación E/e' en medias, ingreso - egreso intragrupo.

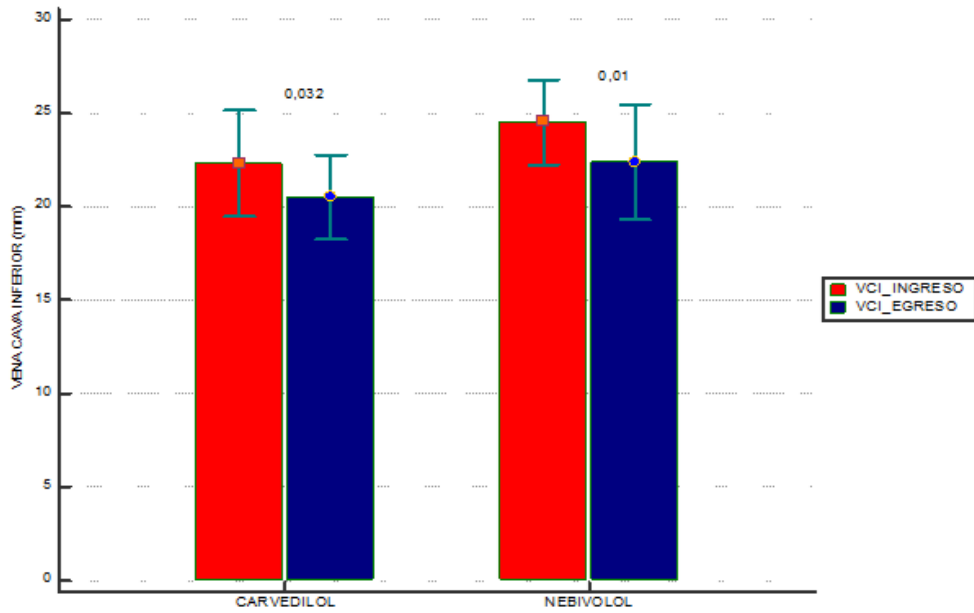


Figura 3. Comparación del diámetro de la vena cava inferior (VCI) en medias de ingreso - egreso intragrupo.

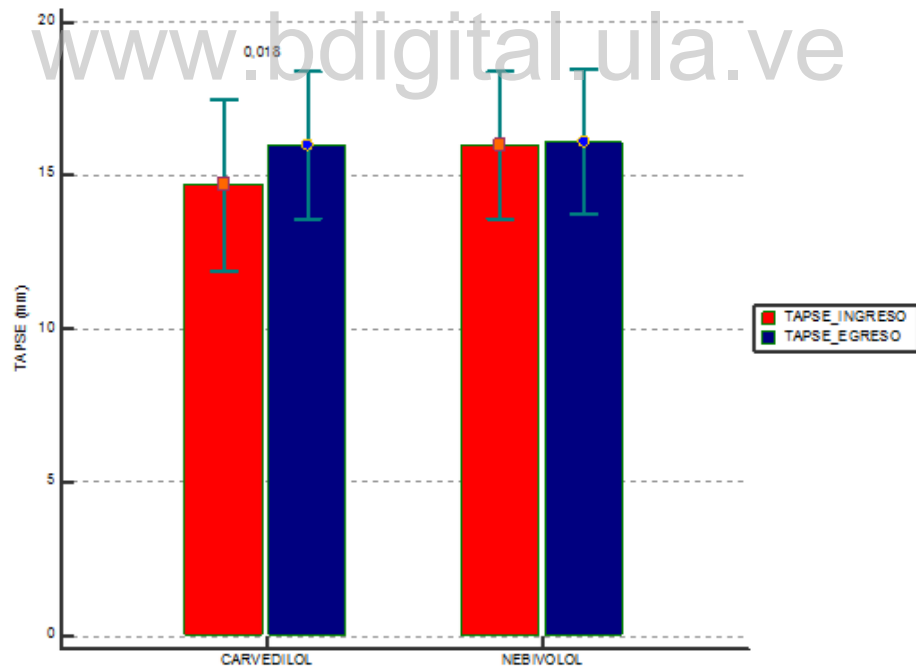


Figura 4. Comparación de la excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE) en media, ingreso - egreso intragrupo.

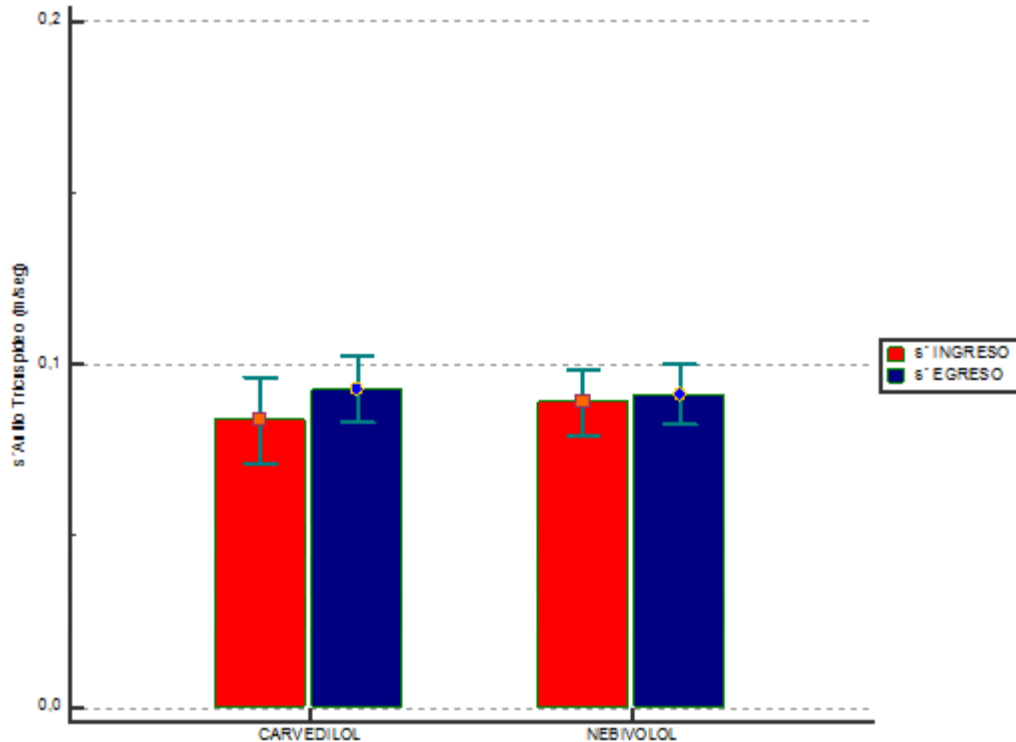


Figura 5. Comparación de la velocidad de la onda s' del anillo tricúspide media, ingreso - egreso intragrupo.

TABLA Nº 3

COMPARACIÓN DE LA MAGNITUD DE CAMBIO (Δ) DE LAS DIFERENTES VARIABLES AL INGRESO Y A LAS 96 HORAS, EN AMBOS GRUPOS.

VARIABLES	CARVEDILOL	NEBIVOLOL	VALOR DE P
FEVI	1.5±2.5	0.75±1.6	0.75
TAPSE	1.3±1.4	0.08±2.9	0.42
s' TRICUSPIDEA	0.008±0.09	0.002±0.01	0.97
VENA CAVA INFERIOR	-1.8±2.2	-2.08±2.3	0.53
TDA	146±52	96±34	0.49
e' MITRAL	0.008±0.007	0.015±0.01	0.051
RELACION E/e'	3.9±3.5	4.7±1.8	0.19

DISCUSIÓN

Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca aguda, han puesto en evidencia que la activación neurohumoral es un importante marcador pronóstico. En nuestro estudio se logró demostrar que los pacientes tratados con una estrategia basada en dosis bajas de diuréticos con titulación cautelosa y progresiva del betabloqueante, el paciente se compensa de manera óptima logrando metas de frecuencia cardíaca, este hallazgo es consistente con otros estudios clínicos de la línea de investigación ETICA ^(23,24).

En relación a la función sistólica del ventrículo izquierdo no se observaron diferencias entre ambos grupos a las 96 horas, manteniéndose en niveles similares, esto en pacientes descompensados, parámetro que no se modifica en la fase agudas ⁽²³⁾.

En nuestra investigación, la recuperación de los índices de función diastólica ventricular izquierda, con ambos tratamientos, mostraron mejoría, con un incremento significativo de la onda e' lateral y reducción de la relación E/e', como indicadores de reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Estudios previos en pacientes no descompensados y con seguimiento a 6 meses, con el uso de carvedilol, demostraron que había mejoría en parámetros de función diastólica ventricular izquierda como la relación E/A, Tiempo de Desaceleración de la onda E, y tiempo de relajación. Sin embargo, no incluyeron la relación E/e' ^(22,46).

De igual forma, Dogan Abdollah et al ⁽⁴¹⁾, compararon carvedilol y nebivolol en pacientes crónicos no descompensados, encontrando mejoría en función

diastólica del ventrículo izquierdo al evaluar la relación E/A y onda A del anillo mitral, en pacientes que además aumentaron su capacidad funcional.

Adicionalmente se observó disminución del diámetro de la vena cava inferior en ambos grupos y particularmente en el grupo carvedilol, mejoría en la función sistólica ventricular derecha con un incremento significativo de la onda s' (m/seg) e incremento de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo TAPSE. No se encontraron estudios que señalen mejoría de estos parámetros, en fase aguda.

Galves et al ⁽⁴²⁾, evaluaron a 40 pacientes en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida, clase funcional II a IV y valores de Pro BNP elevados, a los 3 meses de seguimiento con el uso de betabloqueantes, encontrando mejoría de parámetros de función ventricular izquierda, además de un aumento de los valores de TAPSE y s', como medidas principales de función ventricular derecha.

Explicar la mejoría de parámetros de función ventricular derecha con el uso de betabloqueantes, es motivo de controversia; algunos autores señalan los posibles mecanismos involucrados en la mejoría del TAPSE y s'. Los betabloqueantes pueden prevenir el remodelado del ventrículo derecho, por efecto antiinflamatorio, antiapoptótico, y antioxidante; así como mejorar del llenado y sobrecarga diastólica de las cavidades derechas, previniendo la disfunción mitocondrial y restaurando la densidad de los receptores beta-adrenérgicos ⁽⁴³⁾. Otros han propuesto el rol de la interdependencia ventricular, donde la mejoría del llenado ventricular izquierdo condiciona la disminución de la presión pulmonar y de la postcarga del ventrículo derecho ⁽⁴²⁾.

En pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, no se observa mejoría de sobrevida con el uso de betabloqueantes en relación a la rigidez del ventrículo derecho, pero cuantificar la función derecha puede ayudar en la administración de estos fármacos ⁽⁴⁴⁾.

Un subestudio ecocardiográfico del SENIORS TRIAL ⁽⁴⁵⁾, evaluó los efectos del nebivolol sobre la función sistólica y diastólica del VI en pacientes estratificados según la presencia o ausencia de disfunción sistólica del VI. Se seleccionaron 104 pacientes, 43 con FEVI <35% y 61 >35%, con un seguimiento a 12 meses, en el grupo con FEVI <35% nebivolol redujo el volumen sistólico final y mejoró la FEVI de estos pacientes; no se observaron cambios en la relación E/A o el tiempo de desaceleración de la onda E. En el grupo de FEVI > 35% no se observaron cambios significativos en los parámetros sistólicos o diastólicos. Otros ensayos con el uso de nebivolol, han mostrado mejoría de estos valores de función diastólica al igual que los resultados obtenidos en nuestra institución ⁽⁴⁸⁾.

La ecocardiografía es una herramienta útil en el diagnóstico y orientación terapéutica en las patologías cardiovasculares, resulta ser determinante en la clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección, Peter S. Rahko, M.D. y colaboradores ⁽⁴⁷⁾, realizaron un análisis ecocardiográfico, del efecto a largo plazo del carvedilol en el remodelado ventricular izquierdo, rendimiento sistólico y llenado ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada, resultando en una reducción significativa y sostenida en el volumen telesistólico y el estrés de la pared telesistólica, con una mejora correspondiente en la fracción de eyección. La masa del VI no disminuyó, pero el grosor relativo de la pared aumentó hacia lo

normal. un análisis del movimiento regional mostró una mejora en todas las áreas, particularmente en las áreas apical, septal y lateral. El patrón de llenado del VI permaneció anormal durante todo el estudio, pero presentó cambios como disminución de la relación E/A y aumento del tiempo de desaceleración, el cambio fue más gradual durante los primeros 12 meses, lo que sugiere una disminución en presiones de llenado, mejorando significativamente los parámetros ecocardiográficos durante el curso del tratamiento ⁽⁴⁷⁾.

Nuestros resultados vienen a corroborar efectos beneficiosos que se han encontrado en otros estudios, con el uso de betabloqueantes y especialmente con carvedilol, donde se logra compensación sin efectos adversos de importancia, como en el estudio de Francisco Sánchez y colaboradores ⁽⁴⁸⁾, donde se evaluaron pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica agudamente descompensada, analizando el efecto en la sobrevida, concluyeron que el tratamiento con carvedilol en titulación cautelosa, se asoció con mejor supervivencia a largo plazo, en pacientes que estaban en ritmo sinusal.

En la última actualización de la nueva guía de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la European Society of Cardiology (ESC) publicada en 2021 ^(49,50), a pesar de la inclusión de nuevas terapias como ARNI e inhibidores del co-transportador Na⁺/glucosa (SGLT2i), se mantienen los betabloqueantes como terapia de primera línea en el manejo de la insuficiencia cardíaca, por reducción del riesgo de hospitalización y muerte, inclusive deben mantenerse en pacientes agudamente descompensados, siempre y cuando no se encuentren hipotensos, de igual manera se mantiene la indicación entre los

betabloqueantes seleccionados para insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, carvedilol, nebivolol, bisoprolol y metoprolol succinato ⁽⁴⁹⁾.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que, en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida agudamente descompensada, una estrategia de tratamiento con titulación cautelosa y progresiva del betabloqueante reduce la activación neurohumoral, mejora los índices de función diastólica ventricular izquierda y función sistólica ventricular derecha, este análisis estadístico de parámetros ecocardiográficos, sugiere que ambas estrategias de tratamiento, utilizadas para un primer grupo con carvedilol y un segundo grupo con nebivolol, tienen resultados similares en dinámica de llenado ventricular izquierdo.

www.bdigital.ula.ve

LIMITACIONES

Las limitaciones incluyen el tamaño de la muestra; ya que utilizamos estrictos criterios de inclusión. Sin embargo, la población estudiada fue homogénea en cuanto a características clínicas y ecocardiográficas. Además, la muestra se encontró condicionada por negación de los pacientes a la hospitalización, ante el riesgo biológico actual infringido por la pandemia Covid 19.

Considerando como síntoma en común la disnea, un número importante de pacientes se dispersó de la muestra, siendo catalogados como sintomáticos respiratorios y posibles casos positivos para SARS COV-2.

Otra limitación son los parámetros diastólicos, los cuales son medidos por la técnica doppler y están estrictamente relacionados con el punto exacto del doppler pulsado y los resultados pueden cambiar moderadamente si se desplaza el volumen de la muestra. Intentamos resolver este problema realizando 5 mediciones consecutivas.

En la evaluación del perfil renal, se presentaron irregularidades en el momento de la toma de la muestra de ingreso y a las 96 horas, así como en el procesamiento de las mismas, lo que condicionó el análisis estadístico y comparación de los parámetros de laboratorio.

CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio muestran, que el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, agudamente descompensada, con una estrategia de tratamiento basada en titulación cautelosa y progresiva de la terapia betabloqueante asociada a dosis bajas de diurético, reduce índices de función diastólica, como indicadores de mejoría de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo; sin que alguno de ellos sea superior al otro, además se observa mejoría de la función ventricular derecha con el uso de carvedilol. Se necesitan estudios con un tamaño muestral mayor, para demostrar si hay diferencias entre ambos betabloqueantes.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

Se recomienda la terapia betabloqueante en el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica con FEVI reducida, basado en el resultado de la evidencia científica.

Se recomienda la titulación cautelosa y progresiva de la terapia betabloqueante, en la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica con FEVI reducida, la cual ha demostrado ser segura, con buenos resultados clínicos y ecocardiográficos.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald. Tratado de Cardiología, texto de medicina cardiovascular. Novena edición.
2. Douglas PS, Morrow R. "Left ventricular shape afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy". J Am Coll Cardiol
3. Mann D L. Mechanisms and models in heart failure. A Combinatorial approach. Circulation. 1999.
4. Konishi M, Maejima Y, Clinical characteristics of acute decompensated heart failure with rapid onset symptoms. J Card Fail 2009.
5. Tuy T, Peacock WF. Fluid overload assessment and management in heart failure patients. Semin Nephrol 2012.
6. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol 1996.
7. Gheorghide M, Pang PS, Ambrosy AP. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. Heart Fail Rev 2012.
8. Felker GM, Hasselblad V, Wilson Tang WH et al, Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. European Journal of Heart Failure 2012.
9. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of betablocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE- HF program. J Am Coll Cardiol. 2008.
10. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G. Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Role of Beta Blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. Eur J Heart Fail 2009.

11. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016.
12. Hansen, A.; Haass, M.; Zugk, C. "Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure". J Am Coll Cardiol. 2001.
13. Nagueh, S.F.; Middleton, K.J; Kopelen, H.A. ET AL. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997.
14. Mann D L. Mechanisms and models in heart failure. The Biomechanical model and beyond. Circulation. 2005.
15. Mc Murray JJ. Clinical Practice. Systolic HeVart Failure. N Eng J Med 2010.
16. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. JAMA 2003.
17. CIBIS-II Investigators and committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999.
18. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009.
19. Heart Failure Society of America Guideline Committee. ACC/AHA/ HFSA guideline for the management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: pharmacologic approaches. J Card Fail. 2017.
20. Predischarge Initiation of Carvedilol in patients Hospitalized for decompensated Heart Failure results of the initiation management predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) Trial. J Am Coll Cardiol 2004.
21. Society of Chest Pain Centers Recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient: a report from the Society of Chest Pain Centers Acute Heart Failure Committee. 2008.

22. Alberto Palazzuoli, MD, Ilaria Quatrini, MD. Left Ventricular Diastolic Function Improvement by Carvedilol Therapy in Advanced Heart Failure. Section of Cardiology, University of Siena, Italy. 2005.
23. Colmenárez M. Humberto J. Diego Dávila S. Treatment strategies for the patient with acutely decompensated systemic heart failure: In his special degree work he evaluated the effects on plasma levels of norepinephrine, echocardiographic indices of left ventricular diastolic function and survival in systolic heart failure with acute decompensation 2005.
24. Liliana Lobo V. Humberto Colmenarez M. Acutely decompensated systolic heart failure: Effects of frequent doses of furosemide vs a single dose plus carvedilol on clinical status, neurohormonal activation and ventricular arrhythmias. Institute of Cardiovascular Research, University Hospital of Los Andes Mérida. 2009.
25. Allison S. Dery, Leslie A. Hamilton, Jessica A. Starr. Nebivolol for the treatment of heart failure. therapy up date. *Am J Health Syst Pharm* 2011.
26. Mangrella M, Rossi F, Fici F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res.* 1998.
27. St. Louis: Forest Pharmaceuticals. Bystolic (nebivolol) package insert 2010.
28. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE et al. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005.
29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005.
30. Ghio S, Magrini G, Serio A et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular function: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2006.
31. Di Nicol Antonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al: Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013.

32. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al: Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005.
33. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al: Effects of metoprolol and carvedilol on cause specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure– COMET. *Am Heart J* 2005.
34. Ripley TL, Saseen JJ: β -Blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother* 2014.
35. Karabacak M, Dogan A, Tayyar S, et al: Oxidative stress status increase in patients with nonischemic heart failure. *Med Princ Pract* 2014.
36. Markku S Nieminen, Michael Böhm. Executive Summary of the Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure. 2005.
37. Mustafa Karabacak, Abdullah Doğan. Carvedilol and nebivolol improve left ventricular systolic functions in patients with non ischemic heart failure Clinic of Cardiology, University; Isparta-Turkey. *Anatol J Cardiol* 2015.
38. C.-C. Liu, Y. Huang, J.-H. Zhang, Y. Xu. Effect of carvedilol on cardiac dysfunction 4 days after myocardial infarction in rats: role of toll-like receptor 4 and β -arrestin 2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013.
39. Echocardiography Association of the Inter-American Society of Cardiology (ECOSIAC). Recommendations for the Quantification of Cardiac Cavities by Echocardiography in Adults: Update from the American Society of Echocardiography and the European Association for Cardiovascular Imaging. American Society of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr* 2015.
40. Jeffrey J. Silbiger, MD. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019.
41. Abdullah Dogan, Mustafa Karabacak, Şenol Tayyar. Comparison of the effects of carvedilol and nebivolol on diastolic functions of the left ventricle in patients with non-ischemic heart failure. Turkey. *Cardiology Journal* 2014.

42. Rémi Galves, Antoine Da Costa, Romain Pierrard, et al. Impact of B-blocker therapy on right ventricular function in heart failure patients with reduced ejection fraction. A prospective evaluation Echocardiography. 2020.
43. Stine Andersen, Arger Andersen, Frances S. de man, et al. Sympathetic nervous system activation and B-adrenoreceptor blockade in right heart failure. European journal of heart failure. 2015.
44. Daisuke Harada, Hidetsugu Asanoi, Takahi Noto, et al. The impact of right ventricular dysfunction on the effectiveness of beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction. Journal of Cardiology. 2020.
45. Stefano Ghio, Giulia Magrini, Alessandra Serio, Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; 2006.
46. Alberto Palazzuoli, MD, Arcangelo Carrera, MD, Effects of carvedilol therapy on restrictive diastolic filling pattern in chronic heart failure. *Siena, Italy*. 2004.
47. Peter S. Rahko, M.D. An Echocardiographic Analysis of the Long-Term Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling, Systolic Performance and Ventricular Filling Patterns in Dilated Cardiomyopathy. University of Wisconsin 2005.
48. Francisco Sánchez. Jose Donis. Carvedilol en pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca sistólica: efecto en la sobrevida. Facultad de medicina. Instituto de investigaciones cardiovasculares. Universidad de los Andes. Mérida Venezuela.
49. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Society of Cardiology (ESC) 2021.
50. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology jacc. 2020.

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Comparación de los efectos del carvedilol versus nebivolol sobre evaluación clínica, índices ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda.

Su estado clínico actual es compatible con el siguiente diagnóstico: Insuficiencia cardiaca crónica agudamente descompensada, razón por la cual debe ser hospitalizado para realizar pruebas diagnósticas, así como iniciar tratamiento médico que le permita su mejoría, y disminuir su riesgo de complicaciones.

El propósito de esta investigación está dirigido a estudiar, cual estrategia de tratamiento es la ideal para manejar pacientes con esta entidad. Su participación Consiste en:

1. Permitir evaluación clínica diaria a cargo de los médicos responsables de investigación.
2. Permitir la realización de pruebas diagnósticas como ecocardiograma y electrocardiograma.
3. Permitir la realización de análisis paraclínicos.
4. Permitir la administración de tratamiento médico de acuerdo a los protocolos establecidos en el estudio.

Los riesgos de participar en esta investigación son los mismos documentados para el tratamiento farmacológico convencional en esta patología, usted tendrá la posibilidad de ser eventualmente cambiado de estrategia de tratamiento en caso de que no se obtenga los resultados esperados.

Por lo antes expuesto le solicitamos su participación voluntaria para ser incluido en esta investigación:

Yo, _____ CI: _____

Autorizo al personal del instituto de investigaciones cardiovasculares, Dr. Abdel M. Fuenmayor P. para que sean practicadas exploraciones diagnósticas y tratamiento necesario con el fin de lograr mi mejoría clínica y a la vez lograr mejor conocimiento sobre las terapias más adecuadas para mi enfermedad.

Hago constar que me han sido explicados los objetivos, métodos, beneficios y riesgos inherentes a tales procedimientos y tratamiento.

Nombre: _____ CI: _____

Firma: _____

ENSAYO CLINICO

FECHA DE INGRESO:
HORAS:

FECHA DE EGRESO:

TOTAL EN

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE:

EDAD:

GENERO:

CI:

DIRECCIÓN:

TELEFONO:

EVOLUCIÓN CLINICA:

VARIABLE	INGRESO	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS	96 HORAS	EGRESO
PESO (KG)						
TALLA (CM)						
FC (LPM)						
FR (RPM)						
PA (MMHG)						
CLASE FUNCIONAL						
CREPITANTES (+/-)						
HEPATOMEGALIA (+/-)						
INGURGITACION YUGULAR (+/-)						
EDEMA (GRADO)						
SOPLO CARDIACO (+/-)						
TIPO DE SOPLO						
PULSOS PERIFERICO (+/-)						
TERCER RUIDO (+/-)						
OTROS RELEVANTES.						

EVOLUCIÓN ELECTROCARDIOGRAFICA:

VARIABLE	INGRESO	EGRESO
RITMO		
PR		
QRS		
QT		
QTC		
EJE		
TRAZO		

EVOLUCIÓN PARACLINICA

VARIABLE	INGRESO	EGRESO
HB (GR/DL)		
HEMATOCRITO %		
GLICEMIA		
LEUCOCITOS		
UREA		
CREATININA		
RELACION U/C		
BUN		
RELACION BUN/C		
OTRO RELEVANTE		

EVOLUCIÓN ECOCARDIOGRAFICA

VARIABLE	INGRESO	EGRESO
SDVI (mm)		
DDVI (mm)		
PPD (mm)		
ER		
MASA INDEX (GR/M/SC)		
FEVI		
VD DILATADO (SI/NO)		

TAPSE (mm)		
S´(m/seg)		
AI (cc/m2)		
AD (cc/m2)		
VALVULOPATIA (SI/NO)		
CINESIA		
VCI (MM)		
COLAPSO (%)		
PSAP (MMHG)		
VEL ONDA E		
VEL ONDA A		
TIEMPO DEC (MSEG)		
RELACION E/A		
s´(m/seg)		
e´ (m/seg)		
a´(m/seg)		
Relación E/e´		
Otros relevantes.	www.bdigital.ula.ve	

EVOLUCIÓN FARMACOLÓGICA

DROGA	INGRESO	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS	96 HORAS	TOTAL (MG)
BETABLOQUEANTE (CUANTOS CUARTOS)						
FUROSEMIDA						
DIGOXINA						
ENALAPRIL						
CLEXANE						
WARFARINA						
DOSIS DE EMERGENCIA FUROSEMIDA (SI/NO)						

SEGUIMIENTO DE EGRESO

COMPLICACIONES	1 SEMANA	1 MES	2 MESES	3 MESES	4 MESES	5 MESES
AJUSTE DE DOSIS DE BETABLOQUEANTE						
AJUSTE DE DOSIS IECA						
AJUSTE DE DOSIS FUROSEMIDA						
REINGRESO						
EMPEORAMIENTO DE IC SIN REINGRESO						
MUERTE CV						
MUERTE NO CV						

OTROS: