

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

COMPARACIÓN DEL USO DE CARVEDILOL VERSUS NEBIVOLOL EN EL TRATAMIENTO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EVALUACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS.

AUTOR: Dr. Jorge Luis García Zambrano.

TUTOR: Dr. Francisco Sánchez.

CO-TUTOR: Dra. Maite González

TUTOR METODOLOGICO: Dr. José Donis

Mérida, 2021.

C.C.Reconocimiento

**COMPARACIÓN DEL USO DE CARVEDILOL VERSUS NEBIVOLOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE CON
INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EVALUACIÓN DE VARIABLES
CLÍNICAS.**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MEDICO CIRUJANO
JORGE LUIS GARCIA ZAMBRANO C.I. 19.579.459. 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 CARDIOLOGIA**

AUTOR: Dr. Jorge Luis García Zambrano.

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

TUTOR: Dr. Francisco Sánchez.

Médico Cardiólogo, Profesor asistente 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, Profesora asistente de la Universidad de los Andes, Coordinadora del postgrado de Cardiología y adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes, en el 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.

Mérida, 2021.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento eterno e infinito:

A Dios, omnipotente, omnisciente, omnipresente por la vida, por acompañarme y protegerme en cada paso, así como permitirme alcanzar las metas trazadas.

A mi amada y adorada Madre María Eloísa por traerme al mundo y ser mi todo, mi guía, mi luz, mi consejera, mi compañía y mi ejemplo a seguir. A mi padre Jorge Eliezer Q.E.P.D. por forjarme como persona, y por darme las herramientas para el transitar del camino por la vida, por sus sabios consejos, sus enseñanzas y ayuda.

A mis hermanos para siempre Ymar Leandro, Nahomi Betzabeth y María Verónica. Por ser sangre de mi sangre, estar siempre en mis pensamientos y representar gran parte de mi motivación para seguir luchando.

A mis abuelos Q.E.P.D. María Casilda, Jesús Ramon, Verónica y Paulino por su compañía, sus enseñanzas y por cuidarme durante mi infancia, así como regalarme gran parte de los mejores recuerdos de mi vida.

A mi fiel compañera de vida, Deisy Matilde, por su amor y cariño incondicional, por su eterna ayuda y compañía durante los momentos más difíciles de mi vida.

A mis tías maternas y paternas, por ser mis orientadoras, maestras y amigas.

A mi prima Hermana, Daniela Yoselin, por ser mi fiel consejera y compañía, por ganarse un profundo sentimiento de cariño, respeto y aprecio sincero.

A las maravillosas personas que fueron apareciendo durante el transitar de mi vida, como ángeles que Dios colocó para brindarme su apoyo en los diferentes escalones y ayudarme a conquistar mi meta; años atrás la Dra. Etilma Fernández, Sr. Federico Anselmetti y Sr. David Jo Jui, y a la Familia Peña; recientemente al Dr. Libio Cardozo y Dra. Jueida Askoul, las familias Diaz Méndez, familia Rivera Rangel, y familia Hurtado. Sin ustedes esto no habría sido posible.

A mi alma mater, la universidad de los andes, casa de estudios que me otorgo el título de médico cirujano y que pronto me otorgará el título de cardiólogo clínico.

Al postgrado CardioULA que me abrió sus puertas, para pertenecer a esta gran familia, Especialmente a mis tutores Dr. Francisco Sánchez, y Dra. Maite González, Dr. José Donis por sus invaluable aportes, compromiso, tiempo y dedicación para lograr culminar con éxito mi trabajo especial de grado.

A mis Padrinos de promoción, y nuevamente con orgullo debo mencionar a La Dra. Maite González y Dra. Lisette Aranguibel, y Dr. Francisco Sánchez, por ser como unos padres en este camino, por sus valiosas enseñanzas, su amistad, carisma, y tanta dedicación durante el postgrado.

A todos mis maestros de Cardiología, Ejemplos a seguir, quienes me guiaron en el camino del conocimiento, la verdad, el saber, y donde ir a buscarlo, Dr. George Inglessis, Dr. Abdel Fuenmayor, Dr. Carlos G. Cárdenas, Dr. José A. Pacheco, Dr. Dumar Duran, Dr. Jesús Bellera, Dra. Maite González, Dra. Lisette Aranguibel, Dr. Francisco Sánchez, así como al cuerpo de adjuntos por su amistad y tantas enseñanzas, Dr. Rafael Villegas, Dra. Josiana Piña Dra. Cristel Delgado.

A mis residentes superiores y mis compañeros residentes por sus valiosas enseñanzas, ayuda y aportes, me llevo lo mejor de cada uno.

A mi gran equipo de Co-residentes Gabriela Guanay y Marianela Escalona, por brindarme su eterna amistad, y su apoyo en los momentos difíciles, Nunca olviden, “Dios Concede la victoria a la constancia”, y “cuando los Caminos se hacen duros solo los duros caminan”.

A todos quienes han formado parte de mi vida y de mis mejores momentos, familiares, maestros y amigos Infinitas Gracias.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS.	13
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
METODOLOGÍA	15
Diseño del estudio	15
Población	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	16
Procedimiento.	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	30
LIMITACIONES	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA.	36
Anexo 1.	41
Anexo 2.-	44

RESUMEN

Antecedentes: Ensayos previos demostraron la seguridad de usar betabloqueantes en la descompensación aguda de insuficiencia cardiaca, se desconoce si el uso de nebivolol, se traduce en mejoría de parámetros clínicos a las 96 horas, en comparación con el uso de carvedilol en un grupo similar de estudio.

Objetivos: Comparar el efecto de 2 estrategias de tratamiento, donde la diferencia la hace el tipo de betabloqueante, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudamente descompensada.

Métodos: Se realizó, un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, experimental, aleatorizado y doble ciego, se asignaron al azar 22 pacientes, con FEVI $\leq 40\%$, a recibir carvedilol o nebivolol con aumento diario de la dosis, se midieron variables clínicas durante 96 horas.

Resultados: El grupo de carvedilol alcanzó dosis máxima de 33.3 ± 10 mg y nebivolol 9.37 ± 1.25 mg, con ambas estrategias de tratamiento se alcanzó la compensación en más del 50% de los pacientes en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativas para la mayoría de variables clínicas, excepto por mayor disminución de peso en el grupo carvedilol, alcanzando reducción absoluta de 5,62 kg (IC del 95% 3,22-8,02 kg) versus nebivolol con 2,54 kg (IC del 95 % 0,14-4,94 kg) a las 96 horas del seguimiento (p 0,001)

Conclusiones: En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudamente descompensada y FEVI reducida, el uso de betabloqueantes es seguro y bien tolerado, garantiza mejoría clínica y compensación rápida, con dosis bajas de diuréticos. El grupo con carvedilol mostró mayor reducción de peso, con respecto al grupo nebivolol en la población estudiada.

Palabras Clave: Betabloqueantes, Diuréticos, Insuficiencia Cardiaca agudamente descompensada.

ABSTRACT

Background: Previous trials demonstrated the safety of using beta-blockers in acute decompensation of heart failure, it is unknown whether the use of nebivolol translates into an improvement in clinical parameters at 96 hours, compared to the use of carvedilol in a similar group of patients. study.

Objectives: To compare the effect of 2 treatment strategies, where the difference is made by the type of beta-blocker, in patients with acutely decompensated chronic heart failure. Methods: a single-center, prospective, experimental, randomized and double-blind clinical trial was carried out, 22 patients with LVEF \leq 40% were randomly assigned to receive carvedilol or nebivolol with daily dose increase, clinical variables were measured for 96 hours.

Results: The carvedilol group reached the maximum dose of 33.3 ± 10 mg and nebivolol 9.37 ± 1.25 mg, with both treatment strategies compensation was achieved in more than 50% of the patients in both groups, with no difference mainly statistically significant for the of clinical variables, except for greater weight loss in the carvedilol group, achieving an absolute reduction of 5.62 kg (95% CI 3.22-8.02 kg) versus nebivolol with 2.54 kg (95% CI 0 , 14-4.94 kg) at 96 hours of follow-up (p 0.001)

Conclusions: In patients with acutely decompensated chronic heart failure and reduced LVEF, the use of beta-blockers is safe and well tolerated, it guarantees clinical improvement and rapid compensation, with low doses of diuretics. The group with carvedilol showed greater weight reduction compared to the nebivolol group in the study population.

Key Words: Beta-blockers, Diuretics, Acute decompensated heart failure.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas cardinales como la disnea y fatiga, que pueden ir acompañados de signos como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico; causados por una anomalía estructural o funcional del corazón, que da como resultado presiones intracardíacas elevadas o gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio. La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes.¹

La prevalencia de la IC se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad²⁻³; a su vez el síndrome de insuficiencia cardíaca aguda se define 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 y que da lugar a un ingreso hospitalario.⁴ Solo en EEUU aproximadamente 3 millones de pacientes ingresan cada año con un diagnóstico principal o secundario de IC.⁵

El número de ingresos por IC se ha triplicado en las últimas tres décadas y seguirá aumentando debido a la convergencia de varias tendencias epidemiológicas. Aunque previamente se consideraba que eran parte de la evolución clínica de la IC crónica, en las últimas décadas cada vez más se reconoce que la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se debe a un grupo de trastornos diferenciados con epidemiología, fisiología, necesidad de tratamientos y evolución específicas.⁶

La ICA representa una carga importante en el mundo desarrollado, siendo en los EEUU la responsable de más de 1 millón de pacientes hospitalizados cada año. En Europa se han descrito números similares de ingresos hospitalarios, con variaciones geográficas en la duración de la estancia, la incidencia de reingresos, y la mortalidad⁶. En la ICA son muy frecuentes las enfermedades comórbidas cardiovasculares y no cardiovasculares. Entre un 60-70% de los pacientes tienen enfermedad arterial coronaria (EACo); 70% antecedente de hipertensión, 40% diabetes, de un 30 a 40% fibrilación auricular (FA), y el 20 al 30% tienen disfunción renal significativa.⁶

El síndrome clínico de IC representa al menos la suma de múltiples alteraciones anatómicas, funcionales y biológicas que interactúan en forma conjunta para promover la aparición del espectro clínico de la enfermedad.⁷ Como respuesta a una injuria miocárdica, se produce el remodelado estructural de las cavidades cardiacas, la geometría normal se modifica y se produce dilatación progresiva. Esta modificación consiste en la esfericidad de la cámara ventricular izquierda con adelgazamiento de la pared y disminución de la función sistólica ventricular.⁸

Es conocido que los objetivos del tratamiento para los pacientes con IC consisten en mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. Como uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de esta patología se encuentran los bloqueadores beta los cuales en grandes ensayos clínicos han demostrado reducir la morbimortalidad de los pacientes con Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-FEVI-r) sintomáticos pese al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y, en la mayoría de los casos, un diurético; así mismo hay consenso en cuanto a que los bloqueadores beta y los IECA son complementarios y se pueden instaurar al mismo tiempo cuando se confirma el diagnóstico de IC-FEVI-r.¹

En la reciente actualización del consenso de expertos del año 2021 para la optimización y tratamiento de IC con FEVI-r del Colegio Americano de Cardiología mencionan que los betabloqueantes se toleran mejor cuando el paciente está menos congestionado ("seco") con una frecuencia cardíaca en reposo adecuada, además plantean que los betabloqueantes no deben iniciarse en pacientes con signos o síntomas de descompensación⁹. Por otra parte, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología, sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Aguda y Crónica menciona que el tratamiento con bloqueadores beta puede instaurarse en pacientes clínicamente estables a dosis bajas, y luego aumentar gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada¹. Para los pacientes ingresados por ICA las terapias modificadoras de la enfermedad dentro de las cuales se encuentran los betabloqueantes, deben continuarse a menos que haya inestabilidad hemodinámica y enfatizan que la discontinuación de los mismos en

pacientes agudamente descompensados se asocia a un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria, de la mortalidad a corto plazo y de la tasa de rehospitalizaciones¹⁰.

También está recomendado el uso de bloqueadores beta en pacientes con descompensación aguda de IC con FEVI-r en el contexto de fibrilación auricular (FA), especialmente si la frecuencia cardiaca es alta. Así, en los pacientes en clase funcional I-III de la New York Heart Association (NYHA), un bloqueador beta, normalmente por vía oral es seguro, y por ende lo plantean como tratamiento de primera línea para controlar la frecuencia cardiaca¹. Adicionalmente se recomiendan los diuréticos de ASA intravenosos en todos los pacientes ingresados para reducir los signos y síntomas de congestión.¹

En este sentido, uno de los bloqueadores beta más respaldado por múltiples estudios es el carvedilol. En el estudio Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) que comparó Carvedilol en 1.156 individuos frente a placebo (n=1.133) en pacientes con FEVI < 25%, clase funcional IV/IV de la NYHA, se observó una reducción del 31% de mortalidad por todas las causas¹¹.

El carvedilol es un bloqueador β , vasodilatador único que ejerce actividad antioxidante y efectos pleiotrópicos, tiene un posible efecto beneficioso más potente sobre la morbimortalidad cardiovascular en situaciones de infarto agudo de miocardio (IAM) e IC¹². En un metaanálisis de ensayos aleatorizados, controlados y de comparación directa los cuales incluyeron adultos que recibían atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol o carvedilol para evaluar los efectos del carvedilol en comparación con otros betabloqueantes, sobre la mortalidad, los eventos cardiovasculares y la hospitalización en el contexto de IAM ó IC sistólica, se observó que el carvedilol redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en un 15%. En 3 ensayos de pacientes con IAM, el carvedilol redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en un 45% sin reducción del infarto de miocardio (IM). Los autores concluyeron que el carvedilol, en comparación con atenolol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en pacientes con IC sistólica o IAM.¹²

Otro bloqueador beta estudiado en insuficiencia cardiaca es el nebivolol. El Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization (SENIORS) en pacientes mayores de 70 años, con diagnóstico de IC confirmada y FEVI menor o igual al

35% mostró reducción del 14% en la variable combinada de mortalidad por todas las causas y hospitalización cardiovascular.¹³

En un estudio que posteriormente comparó carvedilol versus nebivolol en pacientes con IC crónica, no descompensada, con FEVI menor al 40% en clase funcional II/III de la NYHA se encontró disminución del volumen telesistólico y aumento de la fracción de eyección del VI, tanto en el grupo que recibió carvedilol, como en el grupo que recibió nebivolol, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que los autores concluyen que el nebivolol es tan eficaz como el carvedilol en pacientes con IC crónica sintomática y FEVI-r.¹⁴

En un metaanálisis que comparó estudios a gran escala en insuficiencia cardíaca sistólica (CIBIS-II, COPERNICUS y SENIORS-SHF) con subconjuntos estratificados del MERIT-HF donde evaluaron, los efectos de bisoprolol, succinato de metoprolol, carvedilol y nebivolol sobre, la mortalidad total, y por cualquier causa así como hospitalización por causas cardiovasculares, concluyeron que la eficacia y tolerabilidad de bisoprolol, carvedilol y succinato de metoprolol fueron similares entre sí en pacientes con IC independientemente de la clase funcional de la NYHA o fracción de eyección, a diferencia del nebivolol el cual fue menos eficaz y menos tolerado en todos los puntos del estudio.¹⁵

En el año 2005 fue realizado en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares (IICV) del Hospital Universitario de los Andes (HULA) en Mérida-Venezuela, un estudio prospectivo titulado “Estrategias para el tratamiento de la descompensación aguda del paciente con insuficiencia cardíaca crónica” (ETICA) donde se incluyeron 34 pacientes con IC crónica y signos y síntomas de descompensación aguda y marcadores ecocardiográficos de remodelado y disfunción ventricular izquierda aleatorizados a recibir cuatro protocolos diferentes de tratamientos con las siguientes características: P1 (dosis altas y frecuentes de diuréticos) P2 (captopril en titulación ascendente y dosis bajas de diuréticos) P3 (captopril a dosis fija, carvedilol en titulación ascendente y dosis baja de diuréticos) P4 (Carvedilol en titulación ascendente y dosis baja de diuréticos). Los investigadores encontraron que para los protocolos 2, 3 y 4 en los que aplicaron una **estrategia neuromoduladora** aunada a dosis baja de diuréticos, experimentaron mejoría

sostenida de los parámetros clínicos y de función diastólica, dados por incremento significativo en el tiempo de desaceleración de la onda E y reducción de la relación E/é septal y lateral ($p=0,0001$). En el protocolo 1 (**estrategia cardiorenal-hemodinamica**) encontraron correlación entre el aumento de la frecuencia cardíaca y el grado de activación neurohormonal con parámetros de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, y a su vez, experimentaron mayor tasa de eventos durante el seguimiento. Los autores concluyen que los pacientes tratados con IECA, betabloqueante y dosis baja de diuréticos, tienen mejores resultados en términos de activación neurohormonal y dinámica del llenado ventricular izquierdo, también sugieren que dosis mayores de diuréticos están asociadas a peor desenlace y mayor riesgo de eventos.¹⁶

A través del tiempo se ha demostrado que los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca son predictores de mal pronóstico. En un estudio que evaluó la importancia relativa de la gravedad de los síntomas auto informados como predictores de los resultados en la IC, se demostró que síntomas comunes en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), como ortopnea, disnea y fatiga incrementaron de forma independiente el riesgo relativo de mortalidad total, mortalidad por todas las causas y empeoramiento de la IC. En consecuencia, los síntomas deben evaluarse de manera eficaz no solo porque el alivio es un objetivo del tratamiento, sino también porque guían el pronóstico a largo plazo, en pacientes con ICC.¹⁷ La IC también puede asociarse con una frecuencia cardíaca (FC) en reposo más alta, y una FC elevada se asocia con eventos adversos a largo plazo¹⁸. Un estudio previo que evaluó los cambios en la FC durante la hospitalización y la asociación entre la FC al alta y resultados clínicos, así como la interacción de la terapia con betabloqueantes en pacientes con IC aguda descompensada mostró que a pesar del tratamiento con betabloqueantes, muchos pacientes hospitalizados con FEVI-r mantienen niveles relativamente altos de la FC al egreso y esto se asoció con mayor mortalidad.¹⁹

En un metaanálisis que tuvo como objetivo determinar si los beneficios en la sobrevida del bloqueo beta en la insuficiencia cardíaca están asociados con la magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca o a la dosis del bloqueador beta, encontraron que la magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca se asoció de manera estadísticamente significativa con el beneficio en la sobrevida, mientras que la dosis de bloqueadores beta

no tuvo asociación.²⁰ En tal sentido, los betabloqueantes pueden reducir la mortalidad mediante varios mecanismos; uno que puede ser específico sobre el bloqueo de los receptores adrenérgicos y otro relacionado con la reducción de la frecuencia cardíaca. Lograr un rango de frecuencia cardíaca meta es un objetivo terapéutico apropiado para los pacientes con ICC.²¹

Con base a lo anteriormente expuesto surge la necesidad de comparar el uso de carvedilol versus nebivolol, en el tratamiento de la descompensación aguda del paciente con insuficiencia cardíaca crónica, sin esperar a la euvolemia, debido a que ambos medicamentos, aunque tienen mecanismos de acción similares, presentan perfiles diferentes, por un lado tenemos la acción alfa del carvedilol que le confiere efecto vasodilatador, y por otra parte es conocido el efecto sobre el óxido nítrico del nebivolol. ¿se traducirá esto en alguna diferencia en cuanto a la evolución clínica en las primeras 96 horas del tratamiento en pacientes con descompensación aguda?

www.bdigital.ula.ve

HIPOTESIS.

El uso de carvedilol en pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca, perfil clínico hemodinámico B, se traducirá en mejoría de parámetros clínicos a las 96 horas de la compensación, en comparación con el uso de nebivolol en un grupo similar de estudio.

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 cardiaca crónica agudamente descompensada.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar el efecto de las estrategias terapéuticas propuestas, sobre las siguientes variables clínicas y electrocardiográficas, posteriormente compararlas entre ambos protocolos propuestos:
 - 1.1. Frecuencia cardiaca al ingreso y a las 96 horas de la evolución clínica del paciente.
 - 1.2. Clase funcional según la NYHA al ingreso y al final del seguimiento.
 - 1.3. El grado de edema en miembros inferiores al inicio y final del protocolo.
 - 1.4. Peso seco al inicio y final del seguimiento.
 - 1.5. Presión arterial sistólica y diastólica al ingreso y a las 96 horas de la evolución clínica del paciente.
 - 1.6. Evaluación de parámetros electrocardiográficos tales como: intervalo PR, duración del QRS, duración del intervalo QT y QTc, presencia de trastornos del ritmo y de la conducción AV, al inicio y final del seguimiento.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio.

Se realizó, un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, experimental, aleatorizado y doble ciego, en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares del IAHULA entre enero 2021 y agosto de 2021.

Población.

Pacientes ingresados en la unidad de cuidados agudos cardiovasculares del IAHULA entre enero 2021 y agosto de 2021 con diagnóstico de síndrome clínico de IC agudamente descompensada perfil Clínico B según la Clasificación de Stevenson¹⁻²², en clase funcional III-IV de la NYHA. El diagnóstico se realizó a través de:

1. Historia clínica.
2. Examen físico evaluando criterios mayores y menores de Insuficiencia Cardíaca.
3. Radiografía de tórax.
4. Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones.
5. Análisis de Laboratorio.
6. Ecocardiograma bidimensional.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 80 años de edad.
2. Diagnóstico de síndrome clínico de IC con FEVI-r agudamente descompensada perfil Clínico B según la Clasificación de Stevenson que se encuentren en clase funcional III-IV de la NYHA de diferentes etiologías.
3. Disfunción sistólica ventricular izquierda FEVI: < 40%.
4. Pacientes con o sin tratamiento convencional (IECA, digoxina, Diuréticos, nitratos).
5. Pacientes que no recibían betabloqueantes al momento de la inclusión al menos durante 5 vidas medias.
6. Consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que recibían terapia betabloqueante.
2. Gestación.
3. Enfermedad hepática, y neoplásica coexistente.
4. Enfermedad renal crónica.
 - 3.1 Niveles de creatinina plasmática ≥ 2 mg/dl.
 - 3.2 Niveles de K⁺ sérico ≥ 5 mEq/L.
5. Enfermedad pulmonar severa.
6. Síndrome coronario agudo.
7. Edema agudo pulmonar.
8. Taponamiento Cardíaco.
9. Enfermedad valvular coexistente: Estenosis e insuficiencia aortica y mitral severas
10. Cardiopatía congénita.
11. Bradicardia.
12. Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
13. Enfermedad del nodo sinusal.
14. PAS < 90 mmHg.
15. Paciente que se negaron a participar en el estudio.

Procedimiento:

Al ingreso se realizó una historia clínica detallada, para conocer antecedentes personales, familiares, hábitos psicobiológicos; se indagó sobre características y tiempo de evolución de la enfermedad además la existencia de episodios previos de disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia al ejercicio disminuida, aumento de peso, fatiga y cansancio. Se descartó el uso previo de betabloqueantes durante al menos 5 vidas medias. Posteriormente se realizó ecocardiograma transtorácico para demostrar la presencia de fracción de eyección del VI reducida $\leq 40\%$ por el método Simpson biplano, además se descartó la presencia de cardiopatía valvular severa.

Desde el ingreso y hasta las 96 horas de seguimiento se realizó de forma seriada:

1. Medición presión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro aneroides validado de la marca Welch Allyn® C modelo DS 44 – 11.

2. Electrocardiograma estándar de 12 derivaciones, con electrocardiógrafo marca COMBIOMED ® modelo Cardiocid BB configurado a una velocidad de barrido de 25 mm/s y sensibilidad de 1 mm/mV y se cuantificaron los siguiente parámetros:

2.1 La frecuencia cardiaca se calculó mediante la división de la constante (1500) entre el número de milímetros (equivalentes a 0,04 segundos/mm) existentes entre dos ondas R (intervalo R-R) de un ciclo cardiaco. Para ritmos irregulares se cuantificó el número de complejos en un trazo de la derivación II durante un período de diez segundos, el resultado se multiplicó por 6 (10 segundos x 6 = 1 minuto) para obtener la frecuencia cardiaca promedio por minuto.

2.2 Se midió el tiempo en segundos del segmento P-R, QRS, intervalo QT posteriormente se realizó corrección del QT mediante la fórmula estandarizada de Bazet, ($QTc = QT / \sqrt{R-R}$). En pacientes con intervalo QRS ancho secundario a bloqueos de rama, estimulación con marcapasos, o cardiopatías avanzadas, la duración del QT se puede prolongar por el incremento en el tiempo de activación miocárdica más que por prolongación de la repolarización por lo cual en estos casos se ajustó el QTc a la duración del QRS mediante la siguiente fórmula: $QTc \text{ ajustado a QRS ancho} = QTc - (QRS - 100 \text{ ms})$ ²³. El cálculo del eje cardiaco se realizó tomando en cuenta el comportamiento de los complejos en las derivaciones I y AVF.

2.3 Se identificó la presencia de trastornos del ritmo y de la conducción.

3. Se realizó Medición de saturación de oxígeno arterial con oxímetro de pulso validado marca VERIDIAN ® modelo 11-50 D.

4. Medición de peso diario en ayunas posterior a la micción con balanza de la marca HEALT CARE ®.

5. Medición de frecuencia respiratoria estimada visualmente por el investigador durante un minuto.

Se realizó evaluación clínica y examen físico de ingreso y diario donde se vigiló evolución comparativa en cuanto a las siguientes variables clínicas: grado de ingurgitación yugular, nivel de crepitantes pulmonares u otros signos de congestión pulmonar como derrame pleural el cual se evaluó mediante la auscultación del nivel de abolición del murmullo vesicular; también se buscó la presencia de tercer ruido cardíaco, impulso apical desplazado lateralmente, reflujo hepatoyugular, ascitis, edema en miembros inferiores cuantificado en grados, estimación de la clase funcional al ingreso y a las 96 horas según la NYHA.

Después de la evaluación clínica y paraclínica inicial, aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se asignaron a recibir el tratamiento para cada protocolo, sin ser sometidos a periodo de lavado.

Cada estrategia de tratamiento fue constituida de la siguiente manera:

Protocolo 1:

1. Enalapril 2.5 mg VO BID.
2. Furosemida 20 mg EV OD.
3. Digoxina 0.125 mg VO OD.
4. Espironolactona 25 mg VO OD.
5. Carvedilol, iniciando con 3,125 mg VO BID con titulación progresiva de la dosis de acuerdo a respuesta clínica. Dosis máxima objetivo 25 mg VO BID.

Protocolo 2:

1. Enalapril 2.5 mg VO BID.
2. Furosemida 20 mg EV OD.
3. Digoxina 0.125 mg VO OD
4. Espironolactona 25 mg VO OD
5. Nebivolol iniciando con 1,25 mg VO BID con titulación progresiva de la dosis de acuerdo a respuesta clínica. Dosis máxima objetivo 5 mg VO BID.

La titulación de los betabloqueantes se realizó por cuartos de tableta. El investigador fue ciego en cuanto al tipo de betabloqueante que recibió el paciente, se realizó duplicación diaria de una o ambas dosis de acuerdo a tolerancia del paciente, hasta

alcanzar la dosis máxima tolerada, garantizando presión arterial sistólica (PAS) > 90 mmHg, y vigilando la ocurrencia de efectos adversos como hipotensión ortostática, mareos, bradicardia ≤ 50 lpm y otros relacionados con el uso de betabloqueantes. Cuando hubo criterios para anticoagulación se adicionó warfarina con ajuste progresivo de la dosis hasta alcanzar INR entre 2 y 3. En los casos que tenían criterios para antiagregación plaquetaria se anexó ácido acetil salicílico a dosis de 81 mg VO OD en monoterapia o asociado a clopidogrel 75 mg VO OD dependiendo de las necesidades del paciente y siguiendo las pautas de las guías internacionales de práctica clínica.

La permanencia de los pacientes en cada estrategia de tratamiento estuvo determinada por la evolución clínica, ausencia de criterios de exclusión en primer control de análisis paraclínicos, el alcance de la dosis máxima tolerada de betabloqueante y la ausencia de efectos adversos a la terapéutica administrada en un seguimiento estrecho a las 96 horas. Cumplido este intervalo de tiempo se recolectaron datos de variables clínicas, y electrocardiográficas; posteriormente se compararon las mediciones realizadas al momento del ingreso con respecto al egreso y se determinó si hubo diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento.

Finalmente se realizó seguimiento mensual por la consulta externa del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares o vía telefónica donde se registró la tasa de hospitalizaciones, ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos mayores, o muerte.

ANALISIS ESTADISTICO

La muestra obtenida en nuestro estudio fue de 22 pacientes, 10 para el grupo 1 (carvedilol) y 12 para el grupo 2 (nebivolol). Las variables cuantitativas numéricas continuas fueron expresadas con medidas de tendencia central (medias), y desviación estándar, las variables categóricas fueron expresadas en términos de frecuencias y porcentajes. Se calcularon si las muestras tuvieron distribución normal, las comparaciones de variables numéricas continuas entre pacientes del protocolo 1 y 2 se realizaron mediante pruebas paramétricas o no paramétricas correspondientes y las variables categóricas con el test chi cuadrado. Para la comparación de variable intragrupo e intergrupo se realizó análisis de T- Test y T-Test pareado.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Los valores de las diferentes variables de los datos fueron recopilados por el investigador, procesados por un analista estadístico ciego a la información clínica, con el Software de IBM SPSS Statistics Versión 20.0

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Un total de 22 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se ingresaron al estudio asignados al azar, 10 pacientes para el grupo de carvedilol y 12 pacientes para el grupo de nebivolol.

El tiempo de seguimiento fue de 96 horas. la **Tabla 1** muestra las características basales de la población estudiada. La media de edad para el grupo de carvedilol fue de 61.8 ± 7.8 años y para el grupo de nebivolol 68.2 ± 10.6 años, hay que destacar que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio eran hombres, 100 % en el grupo de carvedilol y 66,66 % en el grupo de nebivolol, p (0.068). En cuanto a las comorbilidades asociadas se observó que en el grupo de carvedilol un 80 % de los pacientes cursaban con antecedentes de HTA, 20 % con antecedentes de cardiopatía isquémica, 30% con fibrilación auricular, diabetes mellitus y hábitos alcohólicos acentuados. Este comportamiento fue similar para el grupo de nebivolol, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En cuanto a las variables clínicas de ingreso el peso promedio fue de 77.2 ± 13.3 kg para el grupo de carvedilol y 71.2 ± 16.1 kg para el grupo de nebivolol (p 0,36), la frecuencia cardiaca promedio fue de 106.8 ± 18.8 lpm y 103.7 ± 26.1 lpm para el grupo de carvedilol y nebivolol respectivamente. Los pacientes de ambos grupos se encontraban en clases III y IV de la NYHA, tenían signos de congestión, y la mayoría se encontraban en ritmo sinusal. El promedio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 20.7 ± 5.7 % para el grupo de carvedilol y de 25.5 ± 7.4 % para el grupo de nebivolol p (0,13).

Posterior al ingreso e inclusión en el estudio, y previo a firmar el consentimiento informado, los pacientes iniciaron el tratamiento estandarizado para ambos protocolos, en el caso de carvedilol se alcanzó una dosis máxima tolerada promedio de 33.3 ± 10 mg y para nebivolol 9.37 ± 1.25 mg a las 96 horas del seguimiento, sin registrarse eventos adversos adjudicables al uso de betabloqueantes; por otra parte el grupo del protocolo 1 recibió dosis de furosemida promedio de 20 mg mientras que el grupo del protocolo 2 recibió un promedio de 25 ± 9 mg sin diferencia estadísticamente significativa entre

grupos (p 0,09), esto debido a que 3 pacientes de este grupo requirieron una dosis de emergencia del diurético. El resto de la terapia estuvo comprendida por enalapril 2,5 mg 2 veces al día, digoxina 0,125 mg una vez al día, y espironolactona 25 mg una vez al día, previamente especificada en el protocolo de este estudio.

Las características clínicas de ambos grupo a las 96 horas del seguimiento se presentan en la **tabla 2**. Se observó mejoría clínica con ambas estrategias de tratamiento sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para la mayoría de las variables estudiadas (Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, grado de ingurgitación yugular, crepitantes, edema en miembros inferiores, clase funcional etc.) El peso corporal diario disminuyó desde las primeras 24 h hasta las 96 h post-tratamiento, con ambas estrategias terapéuticas. No hubo cambios significativos entre grupos durante las primeras 72 horas, pero si hubo diferencia estadísticamente significativa global, al final de las 96 horas del seguimiento, a favor del grupo de carvedilol, alcanzando reducción absoluta promedio de 5,62 kg (IC del 95% 3,22-8,02 p 0,007) versus el grupo tratado con nebivolol en quienes se registró una reducción de peso media de 2,54 kg (IC del 95 % 0,14-4,94 p 0,007) a las 96 horas del seguimiento (**gráfico 1**) con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos p 0,001 (**Grafico 2**).

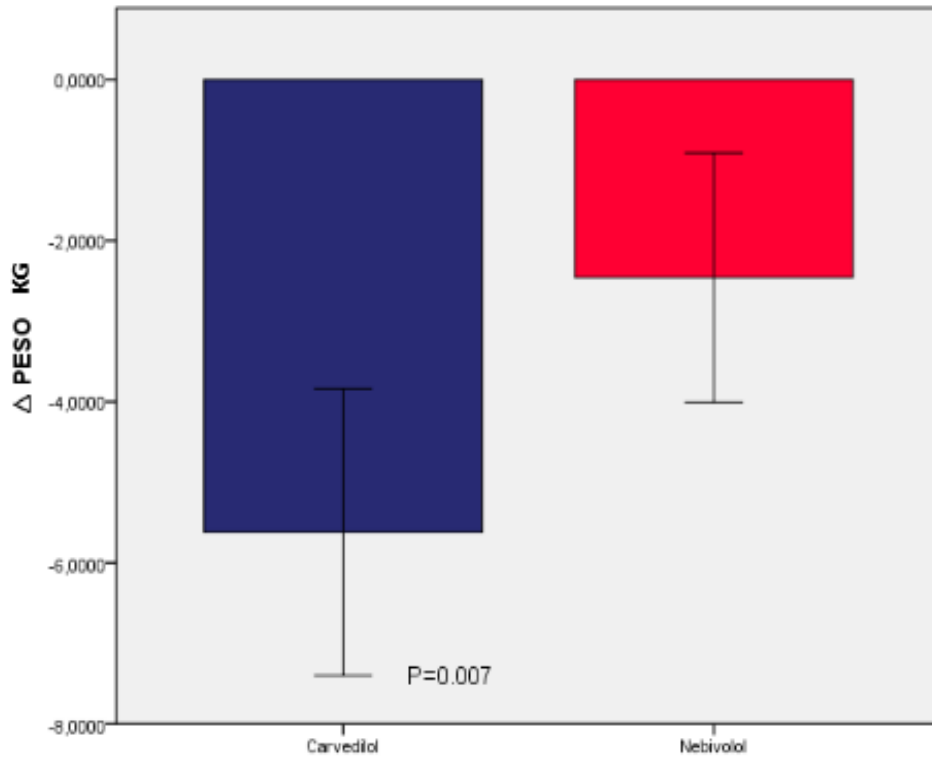
La mayoría de los pacientes alcanzaron mejoría de la clase funcional según NYHA, el 70% de los pacientes alcanzaron clase funcional II en el grupo de carvedilol y el 50% en el grupo de nebivolol. La disminución total de Frecuencia cardiaca promedio fue de -30.4 ± 15.4 lpm para el grupo de carvedilol y -34.08 ± 18.4 lpm para el grupo de nebivolol sin observarse efectos adversos atribuibles a los betabloqueantes en estudio, tampoco se registraron modificaciones relevantes en parámetros electrocardiográficos como prolongación del segmento P-R, QRS, intervalo QT, QTc. Se registró discreta disminución de las cifras de presión arterial sin alteraciones hemodinámicas o episodios de hipotensión durante las 96 horas del seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio para estas variables clínicas **Tabla 2, gráficos 3 y 4**

TABLA N° 1
CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION ESTUDIADA.

CARACTERISTICAS	CARVEDILOL (n=10)	NEBIVOLOL (n=12)	VALOR DE p
Variabes demográficas			
Edad (años)	61.8±7.8	68.2±10.6	0.128
Sexo (M/F)	10/0	8/4	0.068
Antecedentes. (%/N°)			
Hipertensión Arterial.	80/8	50/6	NS
Cardiopatía Isquémica	20/2	25/3	NS
DM II	30/3	25/3	NS
Fibrilación Auricular	30/3	25/3	NS
Hábitos Alcohólicos.	30/3	8,33/1	NS
Variabes clínicas			
Peso (kg)	77.2 ± 13.3	71.2 ± 16.1	0.36
Frecuencia cardíaca (l.p.m.)	106.8 ± 18.8	103.7 ± 26.1	0.76
Frecuencia respiratoria (r.p.m.)	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
Edema M.I. (I/II/III/IV)	0/1/1/8	1/4/3/4	0.17
Crepitantes (si/no)	10/0	12/0	NS
3er ruido (SI/NO)	4/6	4/8	0.31
Variable electrocardiográficas			
Ritmo (sinusal/ FA)	7/3	10/2	0.4
Intervalo PR (seg)	0.17 ± 0.04	0.15 ± 0.01	0.27
Complejo QRS (seg)	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.30
Intervalo QT (seg)	0.33 ± 0.03	0.31 ± 0.08	0.54
Intervalo Qtc (seg)	0.41 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.90
Variabes paraclínicas			
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 (mg/dl)	114.4 ± 38	138.7 ± 81.9	0.55
Urea (mg/dl)	54.05 ± 26.4	52.8 ± 27.2	0.92
Creatinina (mg/dl)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.40
Variabes ecocardiográficas			
DDVI (mm)	59.7 ± 4.5	56.1 ± 6.5	0.16
Masa index (gr/m2/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

TABLA N° 2
CARACTERISTICAS A LAS 96 HORAS DE SEGUIMIENTO DE LA
POBLACION ESTUDIADA.

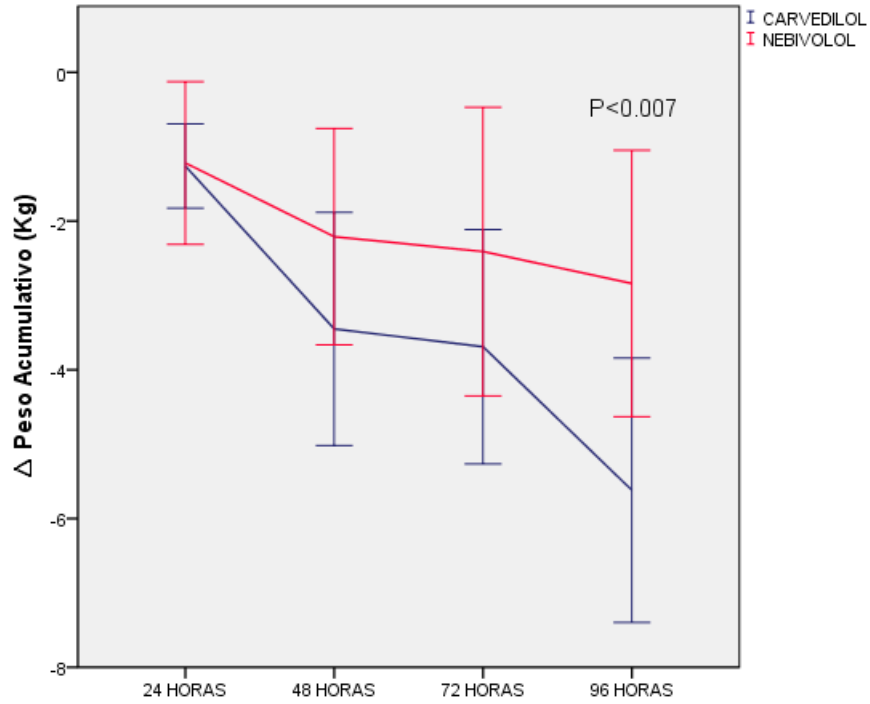
CARACTERISTICAS	CARVEDIOL (n=10)	NEBIVOLOL (n=12)	VALOR DE P
Variabes clínicas			
Peso (kg)	71.6 ± 13.8	68.8 ± 17.3	0.68
Δ Peso total (kg)	-5.62 ± 2.4	-2.54 ± 2.4	0.007
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	76.4 ± 10	69.6 ± 13.3	0.20
Δ Fc total (lpm)	-30.4 ± 15.4	-34.08 ± 18.4	0.62
Frecuencia respiratoria (r.p.m.)	18.3 ± 1.5	19.3 ± 4.0	0.44
Presión sistólica (mmHg)	118 ± 23.4	119.5 ± 23.2	0.88
Δ PAS TOTAL (mmHg)	-13 ± 18.2	-13 ± 25.5	0.9
Presión diastólica (mmHg)	70.0 ± 15.6	76.2 ± 12.9	0.31
Δ PAD (mmHg)	-11 ± 12.8	-6.25 ± 12.2	0.38
Clase funcional (II/III)	7/3	6/6	0.30
Edema M.I. (I/II/III/)	3/3/4	7/1/4	0.58
Crepitantes (si/no)	3/7	4/8	0.61
Variable electrocardiográficas			
Ritmo (sinusal/FA)	7/3	10/2	0.4
Intervalo PR (seg)	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.24
Complejo QRS (seg)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.91
Intervalo QT (seg)	0.37 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.37
Intervalo Qtc (seg)	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.05	0.82
Tratamiento			
Betabloqueante dosis máxima alcanzada (mg/día)	33.3 ± 10	9.37 ± 1.25	NS
Furosemida (mg/día)	20	25 ± 9	0.09
Enalapril (mg/día)	5	5	NS
Espironolactona (mg/día)	25	25	NS
Digoxina (mg/día)	0.125	0.125	NS



www.bdigital.ula.ve

GRAFICO 1

INTENSIDAD DE LA PERDIDA DE PESO (DELTA) A LAS 96 HORAS, EN AMBOS GRUPOS ESTUDIADOS.



www.bdigital.ula.ve

GRAFICO 2

MAGNITUD DE PERDIDA DE PESO (ACUMULADA) DURANTE EL SEGUIMIENTO, EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

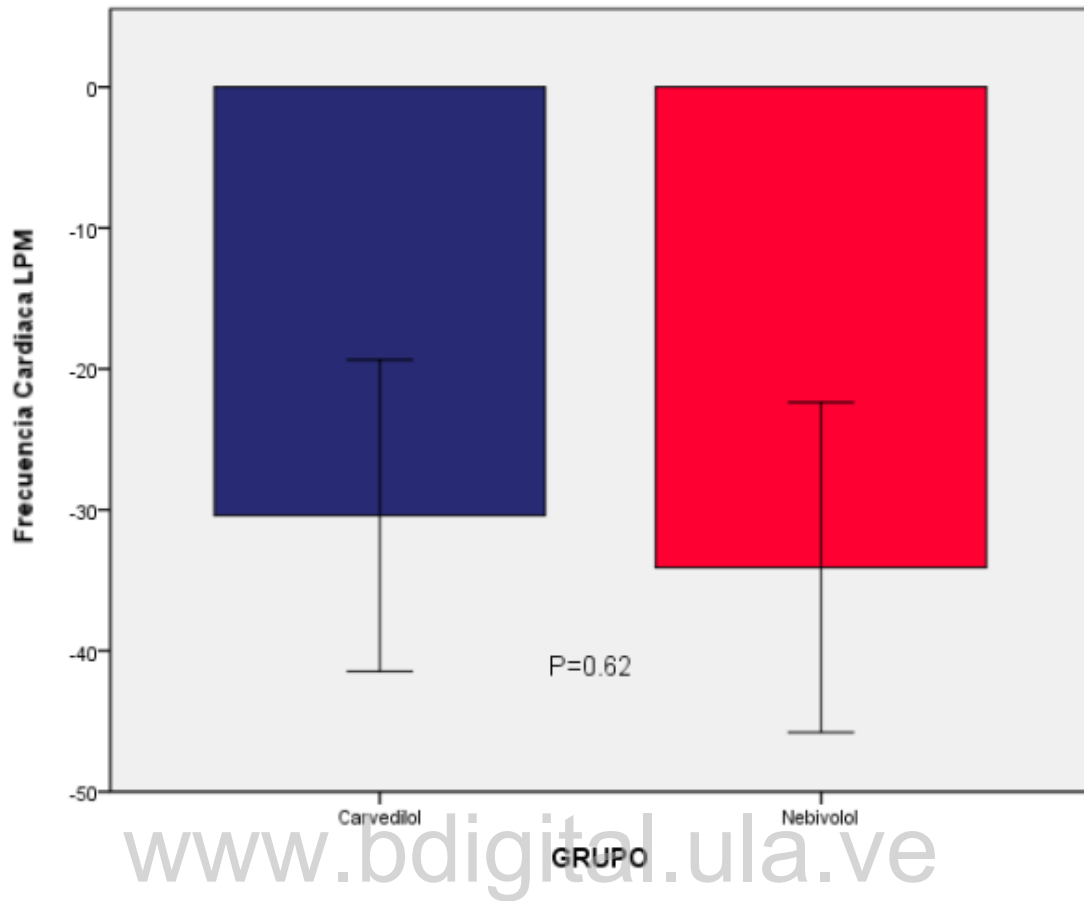
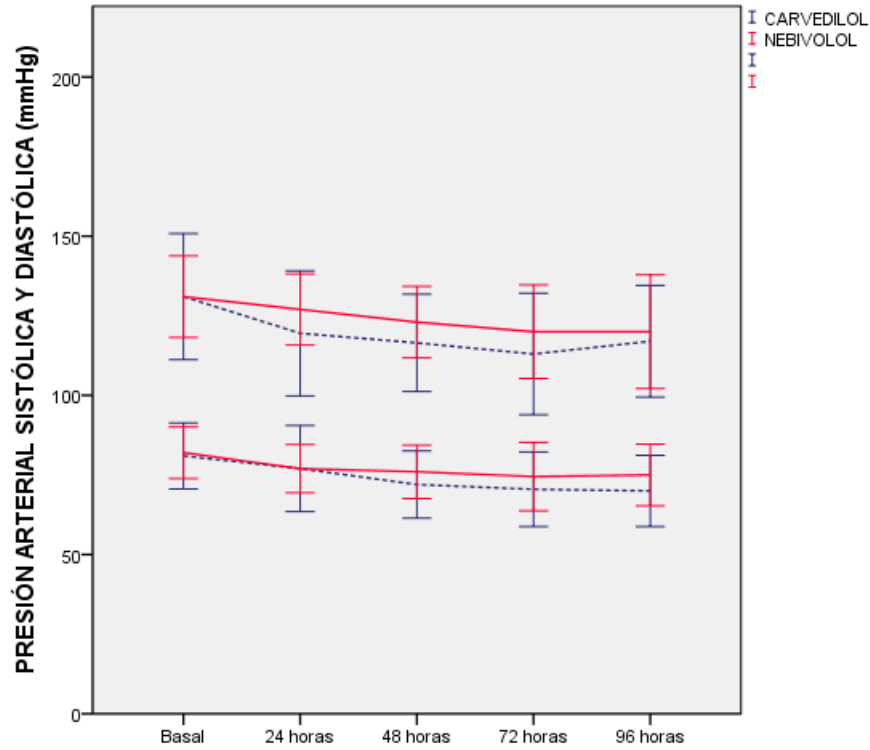


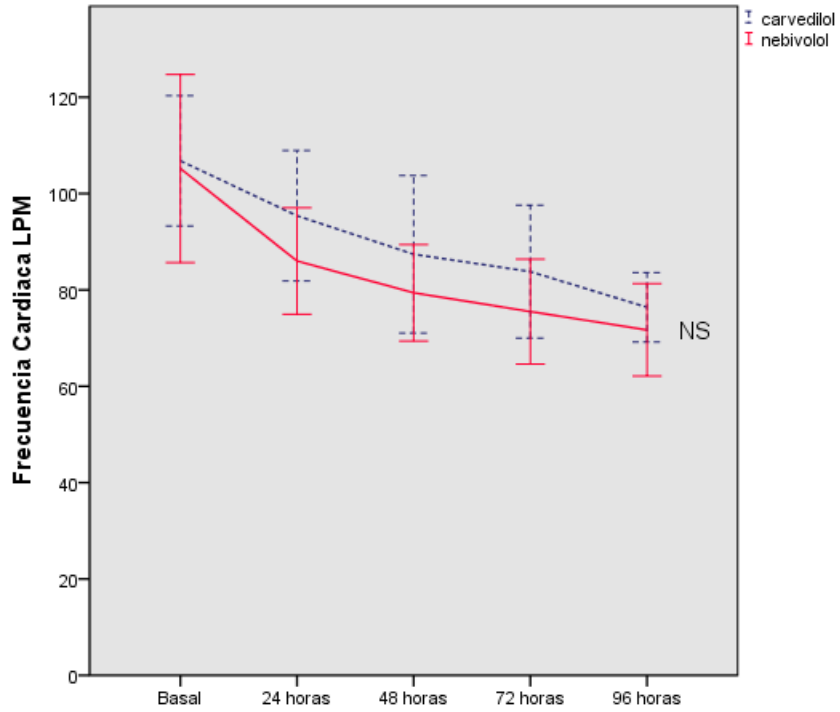
GRAFICO 3

MAGNITUD DE DISMINUCION (DELTA) DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LAS 96 DE SEGUIMIENTO EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.



www.bdigital.ula.ve **GRAFICO 4**

VARIACIONES DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA DURANTE EL SEGUIMIENTO EN AMBOS GRUPOS ESTUDIADOS.



www.bdigital.ula.ve

GRAFICO 5

VARIACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

DISCUSION

El propósito de esta investigación fue comparar el efecto de 2 estrategias de tratamiento médico, donde la diferencia la hace el tipo de betabloqueante utilizado, en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVIr agudamente descompensada. Nuestros resultados demuestran claramente que la compensación clínica dada por disminución de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, grado de ingurgitación yugular, crepitanes y edema en miembros inferiores, así como mejoría de la clase funcional según NYHA se logró con ambas estrategias, pero además documentamos mayor disminución en el peso corporal a las 96 horas del seguimiento, en el grupo de carvedilol con dosis baja de furosemida (20 mg/día).

Este interesante hallazgo podría explicarse por sus propiedades de no selectividad, debido a que este medicamento bloquea los receptores $\alpha 1A$ y por este mecanismo disminuye el índice de resistencia vascular renal²⁴, con el consecuente aumento del flujo sanguíneo renal mejorando la tasa de filtración glomerular.²⁵ Debido a que, una actividad mejorada del nervio simpático renal es parte de la vía común final que conduce a un aumento de la reabsorción renal de sodio, y el control de la reabsorción de sodio tubular renal así como el flujo sanguíneo renal son mediados por los adrenoceptores $\alpha 1B$ y $\alpha 1A$ ²⁶, permite entender que bloquear estos receptores con el uso de carvedilol, mejore la diuresis, logrando mayor descongestión, con la consecuente pérdida de peso y mejoría en la clase funcional; en consecuencia, los pacientes se compensan.

Los resultados de esta investigación se relacionan con hallazgos publicados previamente, realizados en nuestra institución, donde se demostró que la administración del betabloqueante carvedilol durante la descompensación aguda de IC sistólica, disminuye los niveles de sodio y la osmolaridad de la orina, al tiempo que genera volúmenes urinarios similares a los inducidos por dosis altas de diuréticos, lo que sugiere que este betabloqueante ejerce su acción compensadora a través de la excreción renal de agua libre²⁷

Estudios previos también han mostrado que una estrategia de titulación ascendente de carvedilol mejoró el estado sintomático, la clase funcional, la activación

neurohormonal y los parámetros de función sistólica ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardiaca de reciente diagnóstico, en clase funcional II y III de la NYHA, inclusive esta estrategia permitió una reducción significativa de la dosis de diuréticos durante el seguimiento.²⁸

En cuanto al uso de nebivolol se registró una pérdida de peso significativamente menor en este grupo a las 96 horas, además de que en 3 de estos pacientes fue necesario la administración de una dosis adicional de furosemida de emergencia, lo que permite inferir que al menos en el análisis de esta variable clínica, carvedilol fue superior.

Los beneficios de lograr una mayor pérdida de peso se traducirían en beneficios clínicos, como los encontrados en una investigación anterior donde, la pérdida de peso, así como la pérdida de líquidos y la reducción de NT-pro BNP a las 72 horas están poco correlacionadas con el alivio de la disnea, sin embargo los cambios en cada uno de los 3 marcadores de descongestión se asociaron con una mejoría significativa en el tiempo hasta la muerte, tasa de rehospitalizaciones o visita al servicio de urgencias a los 60 días,²⁹ además es conocido que el aumento de la gravedad de la congestión al alta se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad a corto plazo.³⁰

En contraparte en un estudio realizado con 433 pacientes que tuvo como objetivo determinar la relación entre el cambio de peso durante la hospitalización y los eventos clínicos posteriores en pacientes con IC descompensada, encontraron una pérdida de peso promedio de 3,6 kg durante las primeras 96 horas de hospitalización, sin embargo no observaron diferencias significativas entre el cambio de peso y cualquier evento intrahospitalario o durante el seguimiento, por lo que estos datos desafían el mérito de utilizar solo el peso como criterio de valoración sustituto para eventos clínicos importantes como hospitalización o muerte.³¹

En nuestra investigación también se encontró disminución en la frecuencia cardiaca durante las 96 horas de hospitalización, con cambios que fueron desde 106.8 ± 18.8 lpm hasta 76.4 ± 10 con un delta total de -30.4 ± 15.4 lpm para el grupo de carvedilol y desde 103.7 ± 26.1 lpm hasta 69.6 ± 13.3 con un delta total de -34.08 ± 18.4 para el grupo de Nebivolol. Sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos, sin embargo, estos hallazgos son relevantes, debido a que se conoce que, mantener

frecuencias cardíacas elevadas al alta se ha asociado con mayor mortalidad ¹⁹ mientras que la magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca durante la hospitalización se asoció con mayor sobrevida ²⁰ por lo cual alcanzar un rango de frecuencia cardíaca meta es un objetivo terapéutico ideal para los pacientes con IC agudamente descompensada. ²¹

Al mismo tiempo que se logró reducción de la Frecuencia cardíaca, no se registró modificaciones relevantes en parámetros electrocardiográficos como prolongación del segmento P-R, QRS, intervalo QT, QTc; tampoco se documentó bloqueos ni arritmias ventriculares, además se registró discreta mejoría de las cifras de presión arterial sin causar alteraciones hemodinámicas o episodios de hipotensión durante las 96 horas del seguimiento. La ausencia de estos efectos secundarios adversos atribuibles al uso de betabloqueantes se consideró beneficiosa en nuestra investigación.

El tratamiento a corto plazo con carvedilol a dosis que inducen reducciones comparables de la frecuencia cardíaca, tiene efectos hemodinámicos y metabólicos superiores en comparación con betabloqueantes selectivos como el metoprolol CR/XL. Estos datos sugieren importantes ventajas de bloquear los tres subtipos de receptores adrenérgicos al mismo tiempo.³² Además está demostrado que el carvedilol ofrece mayor efecto renoprotector que betabloqueantes selectivos como el metoprolol por lo cual puede ser preferible para prevenir la enfermedad renal crónica en pacientes con insuficiencia cardíaca.³³

En este trabajo observamos que ambos betabloqueantes, carvedilol y nebivolol lograron compensar a los pacientes de este grupo de estudio, traducido principalmente en mejoría de la clase funcional NYHA y disminución de signos de congestión, lo que plantea también posibles beneficios clínicos importantes, atribuibles a estos medicamentos en el contexto agudo; por ejemplo, mayor sobrevida intrahospitalaria, como lo sugiere un estudio japonés reciente, que tuvo como objetivo evaluar el efecto del uso de betabloqueantes al ingreso sobre la mortalidad hospitalaria en 3.817 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada donde demostraron que el uso de betabloqueantes al ingreso se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular y un menor riesgo de mortalidad no cardiovascular. (4,4% frente a 7,6%, $P < 0,001$). (razón de posibilidades, 0,41; IC del 95%, 0,27-0,60, $p < 0,001$),

además la asociación del uso de betabloqueantes con un menor riesgo de mortalidad hospitalaria fue relativamente mayor en pacientes que recibieron dosis altas de betabloqueantes.³⁴ Estos hallazgos son consistentes con un estudio regional, realizado en el instituto de investigaciones cardiovasculares del IAHULA, donde incluyeron 98 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica aguda descompensada, asignados a recibir 2 estrategias de Tratamiento médico; el Protocolo 1 donde utilizaron furosemida a dosis de 20 mg IV cada 8 horas (28 pacientes) y en el Protocolo 2 dosis de Furosemida 20 IV cada 24 horas más titulación progresiva y cautelosa de carvedilol (70 pacientes). Los autores de esta investigación encontraron, disminución significativa de la frecuencia cardíaca desde $99,19 \pm 12,38$ a $67,64 \pm 11,27$ (lpm) ($p < 0,0001$) con el protocolo 2. Los cambios diarios de peso fueron similares en ambos protocolos. La dosis máxima media alcanzada de carvedilol fue 59,37 mg, furosemida 240 mg para el protocolo 1 y 80 mg para el protocolo 2. Para todo el grupo de pacientes, la probabilidad de supervivencia fue cercana al 60% a los cincuenta meses de seguimiento, además fue significativamente mayor en los pacientes asignados al protocolo 2 frente al protocolo 1 72% vs 38% respectivamente ($p < 0,046$). Además, el tratamiento con carvedilol se asoció de forma significativa e independiente a la supervivencia, solo en aquellos pacientes que se encontraban en ritmo sinusal. Por lo que los autores concluyen que la titulación progresiva y cautelosa de carvedilol, en pacientes aún descompensados con ritmo sinusal, aumenta la supervivencia a largo plazo.³⁵

Finalmente, con base a los resultados de nuestro estudio, podemos señalar que el uso de los betabloqueantes carvedilol y nebivolol, en pacientes con insuficiencia cardiaca agudamente descompensados es seguro, al mismo tiempo que ofrecen importantes beneficios clínicos.

LIMITACIONES

Reconocemos limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, explicado por un diseño del estudio de tipo prospectivo dependiente de la incidencia de esta entidad clínica en nuestro medio y la poca afluencia de pacientes a nuestra sala de emergencias, posiblemente explicada por el temor de la población en contexto de la pandemia por la COVID-19. Además, se consideraron diversos criterios de exclusión pre-especificados que limitó la inclusión de un gran número de pacientes en el estudio.

Esta investigación también estuvo limitada por un mayor predominio de pacientes masculinos, desconocemos si los hallazgos encontrados tendrían un comportamiento similar en un grupo de estudio más equilibrado en cuanto al género.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran beneficio clínico con el uso de betabloqueantes en el contexto de insuficiencia cardíaca con FEVI agudamente descompensada. Su uso es seguro y bien tolerado, sin efectos adversos significativos atribuibles a dichos fármacos, los cuales permiten la mejoría de variables clínicas y compensación rápida a las 96 horas, con dosis bajas de diuréticos. Los resultados en relación a la reducción de peso fueron favorables con el uso de carvedilol en comparación al nebivolol, sin otras diferencias relevantes entre ambos betabloqueantes. Serán necesarias más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *European Heart Journal* (2021) 00, 1-128
- 2 Mosterd A, Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93: 1137–46.
- 3 Redfield M, Jacobsen S, Burnett J, Mahoney D, Bailey K, Rodeheffer R. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
- 4 Mann D. Mechanisms and models in heart failure. The Biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005; 111:2837;2848.
- 5 Georghiade M, Pang P. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 53:577
- 6 Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P, Douglas M, Douglas, Z, Braunwald. Tratado de Cardiología, texto de medicina cardiovascular. 9na edición Vol 1. Barcelona. ELSEVIER (2013)
- 7 Fonarow G, Stough W, Abraham W, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:768.
- 8 Douglas P, Morrow R, Ioli A, Reicheck N. “Left ventricular shape afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy”. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:311–315.
- 9 Maddox T, Chair J, Januzzi J, Vice Ch, Larry A, Khadijah B, et al. Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction *JACC* 2021 VOL. 77, NO. 6, 772-810.
- 10 Prins K, Tyler J, Eckman P, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3:647–653

- 11 Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.
- 12 DiNicolantonio J, Lavie C, Fares H, Menezes A, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol*. 2013 Mar 1;111(5):765-9.
- 13 Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–25
- 14 Lombardo R, Reina C, Abrignani, M, et al. Efectos de nebivolol versus carvedilol sobre la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y función sistólica ventricular izquierda reducida. *Am J Cardiovasc Drugs* (2006). 6, 259-263
- 15 Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med*. 2014 Feb;275 (2):134-43.
- 16 Colmenárez H, et al. Estrategias para el tratamiento de la descompensación aguda del paciente con insuficiencia cardíaca crónica (Ensayo ETICA): efecto sobre los niveles plasmáticos de Norepinefrina, índices ecocardiográficos de función diastólica ventricular izquierda y sobrevida Universidad de Los Andes-Facultad de Medicina-Postgrado en Cardiología. 2005. p. 71 Venezuela **Disponible en:** <http://bdigital.ula.ve/RediCiencia/busquedas/DocumentoRedi.jsp?file=35810&type=ArchivoDocumento&vie=pdf&docu=28754&col=5>
- 17 Ekman I, Cleland J, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole W. symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET, *journal of cardiac failure* 2005;11, 4.
- 18 Lechat P, Hulot J, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001;103:1428–1433.

- 19 Takeshi K, Justin L. Grodin R, Mentz A, Hernandez J, Metra M, et al. Insufficient reduction in heart rate during hospitalization despite beta-blocker treatment in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND HF trial *European Journal of Heart Failure* (2016) 1-9
- 20 Finlay A. McAlister N, MMath J, Ezekowitz A, et al. Meta-analysis: Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients With Heart Failure. *Annals of Internal Medicine* 2009;150:784-794.
- 21 Cullington D, Goode K, Clark A, John G. Cleland Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *European Journal of Heart Failure* (2012) 14, 737–747.
- 22 Nohria A, Tsang S, Fang J, Lewis E, Jarcho J, Mudge G, Stevenson L. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1797-804.
- 23 Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-1221.
- 24 Castillo, C. Davila, D. Donis, J. et al. Estrategias de tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca sistólica agudamente descompensada: Efectos del carvedilol Vs. dosis frecuente de Furosemida sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sobre la resistencia vascular renal, Instituto de investigaciones cardiovasculares del Instituto autónomo Hospital Universitario de Los Andes (2013).
- 25 Nikolaidis L, Poornima I, Parikh P, Magovern M, ShenY, Shannon R. The effects of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1871–81.
- 26 Dibona G. TheWalter B. Canon Memorial Award Lecture. Physiology in perspective: the wisdom of the body. *Neural Control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R633–41.

- 27 Gómez, J. Estrategias para el manejo farmacológico de la descompensación aguda del paciente con insuficiencia cardíaca crónica (Ética III) : efectos sobre variables clínicas, osmolaridad urinaria y niveles urinarios de sodio Universidad de Los Andes-Facultad de Medicina-Postgrado en Cardiología. 2011. p. 52 **Disponible en:**
<http://bdigital.ula.ve/RediCiencia/busquedas/DocumentoRedi.jsp?file=36129&type=ArchivoDocumento&view=pdf&docu=29055&col=5>
- 28 Sliwa, K. Impact of the initiation carvedilol before angetensin converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *JACC*. 2004; 44; 1525-1830.
- 29 Kociol, R. McNulty, S. Hernandez, A. Markers of Decongestion, Dyspnea Relief, and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:240-245.
- 30 Anuradha, L. McNulty, S. Mentz, R. et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8:741-748.
- 31 Mehta, R. Rogers, J. Hasselblad, V. Tasissa, Y. Binanay, C. Califf, R. et al. Association of Weight Change With Subsequent Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure *Am J Cardiol* 2009;103:76–81
- 32 Hiroyuki Ito, Yuji Nagatomo, Takashi Kohno et al. Differential Effects of Carvedilol and Metoprolol on Renal Function in Patients With Heart Failure *Circ J* 2010; **74**: 1578 – 1583
- 33 Nikolaidis, L. Poornima, I. Parikh, P. The Effects of Combined Versus Selective Adrenergic Blockade on Left Ventricular and Systemic Hemodynamics, Myocardial Substrate Preference, and Regional Perfusion in Conscious Dogs With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1871– 81
- 34 Tamak Y, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Ozasa N, Yamamoto E, In-Hospital Mortality With Beta-Blocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020012.

35 Sánchez, F. Donis, J. Mazzei C. González, M. Dávila, D. Carvedilol in Patients with Acutely Decompensated Systolic Heart Failure: Effects on Survival. AJIM 2021; 9(4): 186-193

www.bdigital.ula.ve

Anexo 1.

Ficha de recolección de datos

Fecha de ingreso:

Fecha de egreso:

Total en horas:

Nombre y apellidos del paciente:

Edad:

Genero:

C.I:

Dirección:

Teléfono:

Evolución clínica:

Variable	Ingreso	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas	Egreso
Peso (kg)						
Talla (cm)						
Fc (l.p.m.)						
Fr (rpm)						
Pa (mmHg)						
Clase funcional NYHA						
Crepitantes (+/-)						
Hepatomegalia (+/-)						
Ingurgitación yugular (+/-)						
Edema (grado) I-IV						
Soplo cardíaco (+/-)						
Tipo de soplo						
Pulsos periférico (+/-)						
Tercer ruido (+/-)						
Otros relevantes.						

Evolución electrocardiográfica:

Variable	Ingreso	Egreso
Ritmo		
P-R (seg)		
QRS (seg)		
Q-T (seg)		
QTc (Seg)		
Eje (grados)		
Trazo		

Evolución paraclínica

Variable	Ingreso	Egreso
Urea		
Creatinina		
Relación u/c		
BUN		
Relación BUN/c		
Otro relevante		

Evolución ecocardiográfica

Variable	Ingreso	Egreso
FEVI		
Otros relevantes.		

Evolución farmacológica

Droga	Ingreso	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas	Total (mg)
Betabloqueante (cuantos cuartos)						
Furosemida						
Digoxina						
Enalapril						
Enoxaparina						
Warfarina						
Ac. Acetil salicilico						
Clopidogrel						
Dosis de emergencia furosemida (si/no)						

Seguimiento de egreso

Complicaciones	1 semana	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses
Reingreso						
Empeoramiento de ic sin reingreso						
Muerte cv						
Muerte no cv						

Otros:

www.bdigital.ula.ve

Anexo 2.-

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: COMPARACIÓN DEL USO DE CARVEDILOL VERSUS NEBIVOLOL EN EL TRATAMIENTO DE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EVALUACION DE VARIABLES CLINICAS.

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 la investigación.
2. Permitir la realización de pruebas diagnósticas como ecocardiograma, electrocardiograma, y Holter del ritmo.
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: _____