



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"BERNARDO SEPULVEDA". CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI

"EL USO DE METROPOLOL EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
SISTOLICA MAYORES DE 65 AÑOS MEJORA LA
CLASE FUNCIONAL".

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA

ASESOR
DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

2003

TESIS CON
FALLA DE SERVEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

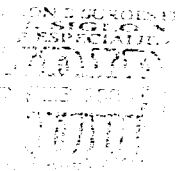


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Handwritten signature]

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.
Jefe de Enseñanza e Investigación. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional
Siglo XXI.

[Handwritten signature]

DR. JOSÉ HALABE CHEREM.
Profesor titular del curso de Especialización en Medicina Interna. Hospital de
Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

[Handwritten signature]

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL.
Jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico
Nacional Siglo XXI.

[Handwritten signature]

DR. OSCAR ORIHUELA RODRÍGUEZ.
Tutor de tesis. Médico adscrito al servicio de Cardiología. Hospital de Especialidades.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Large handwritten signature]

EL USO DE METOPROLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA MAYORES DE 65 AÑOS MEJORA LA CLASE FUNCIONAL.

RESUMEN.

ANTECEDENTES.

La insuficiencia cardiaca sistólica es un síndrome clínico que requiere un adecuado tratamiento con la finalidad de disminuir la morbilidad y permitir una mejor calidad de vida al paciente, el metoprolol, un fármaco betabloqueador, ha demostrado su beneficio en diferentes estudios, sin embargo, los pacientes mayores de 65 años han sido excluidos y obviamente no es posible traspolar los resultados para su aplicación; esto condiciona excluir a una población con alta prevalencia de insuficiencia cardiaca sistólica de una opción terapéutica con comprobados beneficios.

OBJETIVOS

Determinar que el uso de metoprolol de liberación inmediata como terapia adyuvante del tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca sistólica con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) mejora la clase funcional según la NHYA.

MATERIAL Y MÉTODOS.

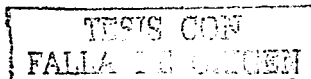
Se estudiaron 13 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se tomó ecocardiograma inicial y al final del seguimiento a los 6 meses; se documentó la clase funcional inicial y final, se realizó análisis estadístico utilizando suma de rangos de Wilcoxon y T de dos colas, se definió como valor significativo de $P < 0.5$. Se inició tratamiento con metoprolol a dosis fraccionada e incrementos cada 3 días de 25 mg hasta alcanzar una dosis entre 100 y 200 mg por día; 5 pacientes estaban recibiendo al inicio del estudio captopril y furosemida.

RESULTADOS.

Se estudiaron 13 pacientes, 7 hombres y 6 mujeres, el promedio de edad fue de 70 años, los 13 pacientes tenían más de una patología, al final del seguimiento se obtuvo una mejoría significativa en la clase funcional ($p=0.002$), hubo una variación de 1.41 en la media de la fracción de expulsión (F_{exp}) entre el ecocardiograma inicial y final; hubo dos fallecimientos no asociados al tratamiento.

CONCLUSIÓN.

El tratamiento bien llevado y a dosis escalonadas con metoprolol de liberación inmediata en pacientes mayores de 65 años es seguro y permite ofrecer a este grupo el beneficio de esta terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la insuficiencia cardiaca sistólica.



INDICE.

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	12
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	28

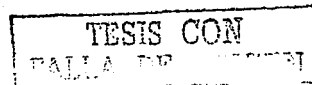
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EL USO DE METOPROLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA, MAYORES DE 65 AÑOS MEJORA LA CLASE FUNCIONAL.

ANTECEDENTES.

La insuficiencia cardiaca (IC), es un síndrome clínico heterogéneo, producido por la incapacidad del corazón para llevar a cabo su función de bomba (1,2). Esta disfunción miocárdica puede ser sistólica, debido a la alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI), lo que disminuye la fracción de expulsión por abajo del 40% y causa el 80-90% de los síntomas de la enfermedad (1,2,49). La presencia del síndrome de insuficiencia cardiaca sin alteración en el volumen o vaciamiento del VI, pero sí con alteraciones del llenado ventricular, se atribuye a disfunción diastólica o de relajación del VI; la IC consiste en un proceso con cambios geométricos del corazón o remodelación miocárdica. Esta alteración por sí sola, causa una mayor disfunción, sobre todo en pacientes de edad avanzada (2). Las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica en nuestro medio son: la cardiopatía aterosclerosa coronaria y la hipertensiva (1,2,8,44). La disfunción diastólica por otra parte se atribuye a cardiopatía aterosclerosa coronaria, hipertensiva, valvular e infiltrativa(45,49).

Se han relacionado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca: hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad y dislipidemias. Tanto los mecanismos hemodinámicos como los neurohumorales pueden causar remodelación miocárdica(5,11). En los neurohumorales, encontramos 2 sistemas reguladores principales, el sistema adrenérgico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, estos producen redistribución del flujo a órganos vitales, aumento en el tono vascular,



retención de sodio e incremento del volumen intravascular circulante(11,46,47). Los factores neurohumorales, no solo incrementan el estrés hemodinámico en el VI, también provocan la activación crónica de citokinas, proteínas quinasas dependientes de cAMP (adenosin monofosfato cíclico) que evocan una respuesta de crecimiento del miocito, alterando el fenotipo de los elementos contráctiles y quizá la homeostasis del calcio, produciendo alteraciones en la relajación-contracción; incluso se ha demostrado un incremento en la expresión de marcadores de apoptosis en células miocárdicas(5,6,7,8,11,46,47).

Se sabe que la presencia de insuficiencia cardíaca incrementa en forma directa con la edad(2), estimando que hasta el 10-20% de los pacientes mayores de 80 años tienen insuficiencia cardíaca (2). Hasta el 60% de pacientes con IC se encuentran por arriba de los 65 años(2,8), sin embargo, no se han incluido en muchos estudios, probablemente por las características propias de este grupo de edad, como son: la multipatología que presentan y su mayor susceptibilidad a los efectos colaterales de los fármacos. El incremento exponencial de insuficiencia cardíaca, es atribuido a la presencia y mayor duración de hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria y a cambios en la estructura y función miocárdica ocasionados por la edad(2).

Las dosis utilizadas de los fármacos convencionales en el tratamiento de la IC pudieran no ser las óptimas, debido a que los pacientes mayores tienen un índice terapéutico más estrecho y presentan con mayor facilidad efectos secundarios, lo cual se ha atribuido a disminución de la función renal y hepática(2); menor sensibilidad a los agentes betabloqueadores(8,20); mayor susceptibilidad a la depleción de volumen(20); menor

TESIS CON
FALLA DE JUREN

respuesta a diuréticos(20); y mayor riesgo para intoxicación digitálica. En estos pacientes es también importante el desapego al tratamiento que se ha reportado(2).

El tratamiento de la IC se basa en fármacos que aumentan la contractilidad miocárdica (aumentan la fracción de expulsión), disminuyen la postcarga, disminuyen el volumen circulante y constituyen el tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca.

Los diuréticos han demostrado en diversos estudios clínicos un aumento rápido en la eliminación de sodio, mejorando la tolerancia al ejercicio, disminuyendo la sintomatología ocasionada por la sobrecarga hídrica y mejorando en consecuencia la función cardíaca(1,49,26). Su uso en conjunto con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y beta-bloqueadores debe hacerse en forma juiciosa y evitando la depleción de volumen exagerada, para evitar la presencia de efectos secundarios; se recomienda el uso de diuréticos de asa como primera línea de tratamiento, reservando el uso de tiazidas para pacientes con sobrecarga hídrica refractaria. (24,27,28). Los IECA tienen efectos benéficos en el tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca(19), 6 drogas han sido aprobadas por la FDA para su uso en esta patología (captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, trandolapril y fasinopril)(25). Desde 1983, se han publicado estudios en los que se ha demostrado su beneficio (29) y muchos estudios doble ciego, placebo controlados apoyan su uso (25), estos fármacos si han mostrado mejoría en la mortalidad y morbilidad a mediano y corto plazo (19,30,31,32,33). Los estudios clínicos con digoxina han mostrado un beneficio en la sintomatología, calidad de vida, capacidad funcional, tolerancia al ejercicio, etc, sin embargo, no han mostrado disminución en la mortalidad (43), la digoxina puede ser añadida a la terapia con IECA, diuréticos y beta-bloqueadores en pacientes con ritmo

TESIS CON
FALLA DE JUREN

sinusal para mejorar síntomas y reducir el número de hospitalizaciones en pacientes con clase funcional II-IV (26). Estudios recientes (10,12,18,22,26,34,35,36,37,38,39,40,41,42), muestran los beneficios de los betabloqueadores sobre la función cardíaca, síntomas, tolerancia al ejercicio y sobrevida(14), reportando mejoría en la Fexp del VI, reducción del 34% en los porcentajes de admisión hospitalaria y reducción en la mortalidad. Podemos decir que los betabloqueadores han sido evaluados en diferentes partes del mundo en aproximadamente 10000 pacientes(2) con los resultados ya comentados(7,12,14,18). Los datos publicados por el Consensus Recommendations for the management of chronic Heart Failure en 1999 apoyan el uso de betabloqueadores como coadyuvante al tratamiento preexistente con diuréticos y IECA en pacientes con falla cardíaca estables en clase funcional II-III debido a disfunción sistólica. Estos fármacos no tienen beneficio inmediato sintomático pero su beneficio a largo plazo es evidente(6,12). Los betabloqueadores incluyen una serie de beneficios como son la optimización en el consumo energético, reducción en la toxicidad directa sobre el miocito, reducción en los estímulos de crecimiento con regresión del fenotipo y disminución en la apoptosis(5,12,6,49). En los estudios comparados con placebo, el uso de metoprolol de liberación inmediata incrementa en forma notable la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FexpVI) y la contractilidad miocárdica. Lo anterior, según estudios de investigación básica debido a que en los pacientes con IC, los altos niveles de catecolaminas circulantes favorecen la utilización preferencial de ácidos grasos libres sobre carbohidratos y esto conlleva a un aumento en el consumo de oxígeno, por lo tanto, la modificación del cociente respiratorio miocárdico, incrementado en forma progresiva en los pacientes que recibieron metoprolol

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de liberación inmediata, sugiere que hay un incremento en la utilización de carbohidratos como fuente de energía en los pacientes que recibieron metoprolol de liberación inmediata(20,22,46).

El metoprolol de liberación inmediata utiliza la fórmula de tartarato de metoprolol, ha demostrado beneficio como parte del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca(20), es casi completamente absorbido después de su administración por VO pero tiene una biodisponibilidad del 50% por el metabolismo del sistema enzimático P4502D6 en hígado, con vida media de aproximadamente 3-4 hrs; 2 de sus metabolitos, alfa-hydroximetoprolol y O-demetilmetoprolol tienen débil actividad beta1 bloqueante; alcanza concentraciones plasmáticas muy variables, probablemente debido a diferencias en el metabolismo del fármaco, condicionadas por el estado funcional de los órganos involucrados o por variabilidad genética en el metabolismo del mismo, lográndose recuperar el 10% de la droga administrada sin modificaciones por excreción urinaria. El tratamiento con metoprolol de liberación inmediata protege el corazón de los efectos deletéreos de las catecolaminas crónicamente elevadas en plasma(5,14,22,46,47,49); el tratamiento con metoprolol se ha iniciado en los diferentes estudios con dosis bajas (6.25mg a 12.5 mg/d) y se ha incrementado en forma gradual en intervalos semanales hasta alcanzar dosis óptimas, las cuales se han señalado entre 100mg y 200mg/d(5). El beneficio del tratamiento con metoprolol de liberación inmediata se ha demostrado también en los pacientes que reciben tratamiento convencional para la IC.(Tabla 1)(20,22).

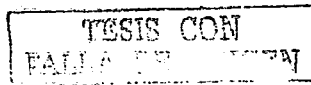


Tabla 1. EFECTOS HEMODINAMICOS DEL METOPROLOL DE LIBERACION INMEDIATA (en estudios doble ciego con IC NYHA II-IV, todos los pacientes tenían capacidad funcional disminuida a pesra de estar recibiendo tratamiento estándar, el tratamiento con metopropol de liberación inmediata fue iniciado a dosis de 5-10mg/d e incrementado en forma semanal hasta alcanzar la dosis blanco ó la máxima dosis tolerada).

FRECUENCIA CARDIACA.

83 Vs 68 latidos/min después de 3 meses de tratamiento con metoprolol 100mg/d

89 Vs 77 latidos/min después de 12 meses de tratamiento con metoprolol 108 mg/d

FUNCION SISTOLICA.

Fexp VI con cualquier FC.

- A dosis de 108 mg/d, Fexp. 22 Vs 34% n=111.
- A dosis de 138 mg/d, Fexp. 25 Vs 32% n=13.

Fexp VI a 100 latidos/min (mantenida con MCP auricular TE)

- A dosis de 138 mg/d, Fexp. 23 Vs 29% n=12.
- A dosis de 100 mg/d, Fexp. 22 Vs 33% n=15.

Presión Arterial Sistólica (PAS).

- A dosis de 108 mg/d, PAS 119 Vs 132 mmHg; Volumen latido 31 Vs 40 ml/latido/m2 ; n=77.

EFICIENCIA MIOCARDICA.

A dosis de 100mg/d disminuye el consumo miocárdico de oxígeno (22.3 Vs 13.1 ml/min); disminuye el flujo sanguíneo coronario (178 Vs 115 ml/min) n=15.

A dosis de 100mg/d aumenta la eficiencia miocárdica.

TESTE CON
FALLA DE TESTEEN

FUNCION DIASTOLICA.

A dosis de 138 mg/d no hubo cambio en el porcentaje de llenado pico tanto a FC aleatoria como a FC mantenida con MCPA TE.

Los cambios en los valores de relajación isovolumétrica a dosis de 100mg/d no fueron significativos con los que recibieron placebo.

La disponibilidad del metoprolol de liberación inmediata en los ancianos y en pacientes con disfunción renal es similar que en los adultos jóvenes. El tratamiento con metoprolol de liberación inmediata tiende a entretener la progresión de la enfermedad en pacientes con IC moderada a severa de origen isquémico o no isquémico(12,18,22). Sin embargo, dichos estudios han seleccionado cuidadosamente a sus pacientes(2), sin embargo, la evidencia permite sugerir que todos los pacientes estables en clase funcional II-III deben ser considerados para tratamiento con betabloqueadores después de tener un tratamiento óptimo con diuréticos e IECA. Se comprobó que los pacientes con falla cardíaca tanto de etiología isquémica como no isquémica se veían beneficiados del tratamiento, obviamente se demostró que el beneficio era logrado si se alcanzaban las dosis óptimas; esto es una limitante para el paciente mayor de 65 años, pues no se incluyen en números representativos y no reciben las dosis recomendadas(2,5).

Una vez establecido el Dx de falla cardíaca e identificado el factor etiológico desencadenante, así como las patologías asociadas y su directa e indirecta influencia en el desarrollo de la falla, el siguiente paso es determinar la mejor terapéutica para el paciente; es aquí, donde los pacientes mayores de 65 años representan un verdadero

TERMINADO CON
FALLA DE ATENCION

problema, pues no han sido evaluados en un número representativo en los estudios que han revisado los diversos tratamientos existentes(5). La edad media de los pacientes incluidos en los diversos protocolos de tratamiento con betabloqueadores es de 61 años(5), una década menos de los pacientes vistos en la práctica diaria, y carecen de información necesaria acerca de los efectos del tratamiento en pacientes mayores de 65 años(5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado en múltiples estudios multicéntricos la utilidad de los betabloqueadores en el manejo de la insuficiencia cardiaca, sin embargo, se han excluido en la mayoría de ellos a pacientes mayores de 65a; por lo que se plantea la siguiente interrogante:

1- ¿Existirá mejora en la clase funcional con el uso de metoprolol de liberación inmediata en los pacientes con Insuficiencia cardiaca sistólica mayores de 65a?

HIPOTESIS.

Hipótesis:

Agregar metoprolol al tratamiento de pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardiaca sistólica, mejora en un grado su CF según NYHA.

TESIS CON
FALLA DE OXIGEN

OBJETIVOS

Objetivo 1. Determinar que el uso de metoprolol como terapia coadyuvante del tratamiento convencional con diuréticos e inhibidores de la ECA mejora la clase funcional en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca sistólica.

MATERIAL PACIENTES Y METODOS.

-DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado en un grupo piloto de pacientes.

-UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes con expediente vigente del HE CMN SXXI mayores de 65ª.

-DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Independientes: Metoprolol tabs 100mg.

Dependientes: Clase funcional según NYHA.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionarán a los pacientes de la CE de MI/Cardiología del HE CMN SXXI con historia de Insuficiencia cardíaca por cualquier etiología, mayores de 65ª, con expediente activo y vigente.

Se calculó un grupo piloto de 10 pacientes en base a la afluencia de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica a la consulta externa de medicina interna en un año.

-Inclusión

Tener insuficiencia cardíaca sintomática por cualquier etiología por lo menos los últimos 3 meses, en clase funcional II o III de la NYHA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Fracción de expulsión de 40% o menos determinada por ecocardiograma transtorácico
Hombres y mujeres mayores de 65 años.

Frecuencia cardíaca en reposo de 65 por minuto como mínimo.

Estar recibiendo tratamiento óptimo según los estándares actuales definido como cualquier combinación de diurético/IECA y/o hidralazina, nitratos de larga duración o un bloqueador de angiotensina II por al menos 2 semanas previas a la aleatorización del estudio.

Se puede prescribir digital en cualquier momento del tratamiento.

Condición clínica estable durante 2 semanas previas al inicio del estudio.

Hoja de consentimiento informado firmada por el paciente, expediente activo del IMSS, laboratorios básicos actualizados.

-No inclusión

Alergia conocida a algún betabloqueador, descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, historia de mal apego al tratamiento, falta a por lo menos 1 cita durante el seguimiento, estar recibiendo metoprolol por un tiempo mayor de 3 meses.

-Exclusión

IM o angor inestable dentro de los 28 días previos a la aleatorización.

Indicación o contraindicación para el tratamiento con betabloqueadores (insuficiencia cardíaca severamente descompensada (edema agudo pulmonar, hipoperfusión, tensión arterial sistólica en posición supina de menos de 100mmHg)

-Efectos secundarios a vigilar: Fatiga, debilidad, letargia, malestar general, mareo, cefalea, diarrea, náusea, vómito, bradicardia, depresión, insomnio, purito, dermatitis, alteraciones visuales, aparición de bloqueo AV.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-Procedimientos

Se incluirán pacientes con previa autorización por escrito, firmada; llenar hoja de datos; se dará seguimiento en forma mensual; deberán tener los pacientes que se incluyan en el estudio laboratorio basales actualizados, así como ecocardiograma en al menos 2 meses previos al inicio del estudio, se realizará ecocardiograma a los 3 meses y posteriormente en forma semestral; seguimiento de estudios de laboratorio en forma mensual, los pacientes serán evaluados por 2 médicos Internistas y un médico Cardiólogo durante el seguimiento y al inicio del estudio. Se iniciará con metropolol a dosis de 25 mg cada 24 hr por 7 días y se incrementará la dosis en forma semanal dependiendo de las condiciones clínicas del paciente hasta alcanzar una dosis de 100-150mg/día. Serán excluidos del estudio aquellos pacientes que muestren efectos secundarios al fármaco o que muestren deterioro en su clase funcional de 1 en la NYHA o bien reducción en la Fexp sobre la basal de 10%. Se hará una evaluación bimestral, comparando la clase funcional según la clasificación de la NYHA, el número de hospitalizaciones por exacerbación de la falla cardíaca y los resultados ecocardiográficos.

ANALISIS ESTADISTICO

Prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

Prueba de T pareada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El uso de metoprolol se ha utilizado ya, como fármaco útil en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca, sus beneficios son: mejoría de los síntomas, mejoría de la CF, disminución en el número de atención en Urgencias y hospitalizaciones; e incremento de la sobrevida a largo plazo. El uso en pacientes mayores de 65 años, no esta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

contraindicado y en nuestro estudio se establecerá en base a a las recomendaciones en posología hecha por la FDA, la norma oficial vigente de nuestro país y la declaración de Helsinki en su ultima revisión. El que nuestros pacientes sean valorados por un cardiólogo, ciego al estudio, nos permitirá determinar que el medicamento se mantenga únicamente sino pone en riesgo la salud de cada paciente.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Consultorio de MI, ecocardiógrafo, disponibilidad de laboratorio clínico, 2 médicos Internistas, 2 médico Cardiólogos, metoprolol tabs. 100mg de liberación inmediata.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En la visita inicial se tomarán laboratorios básicos, ecocardiograma basal, EKG, Rx de tórax y se iniciará con la dosis metoprolol 6.5mg/d, se establecerá la clase funcional según la NYHA, se realizará seguimiento mensual, en el que se evaluará estado clínico general, la CF según la NYHA, sintomatología y efectos secundarios por fármaco, con resultados de laboratorio básico, se tomará cada 3 meses ecocardiograma de control, EKG será mensual; todos los clínicos y paraclínicos serán evaluados por un Cardiólogo que será ciego al tratamiento que reciba el paciente, haciéndose los ajustes al tratamiento por el servicio de Medicina Interna y otro médico Cardiólogo. Se incrementará la dosis de metoprolol en forma mensual 6.25 mg/d y se modificará la dosis de acuerdo a tolerancia. El seguimiento se hará como mínimo de 3 meses.

TESTE CON
FALLA DE ORIGN

La elaboración , revisión y corrección del proyecto será en Junio-Julio 2002.

Autorización y registro entre Agosto-Septiembre 2002.

Fase clínica entre Septiembre-Diciembre 2002.

Descripción de resultados y análisis estadístico entre Enero-Febrero 2003.

RESULTADOS.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Paciente	edad	CF inicio	EKG	RxTx
1	65	2	1	2
2	78	3	0	1
3	84	2	5	2
4	73	2	4	2
5	78	2	3	2
6	65	2	5	2
7	82	3	2	2
8	76	3	2	1
9	66	2	1	1
10	65	3	1	2
11	76	2	1	1
12	66	1	2	1
13	65	3	1	2

EKG Simbología:

Necrosis (1) cvi (2) bordhh (3) birihh (4) normal (0)

Radiografía de torax simbología:

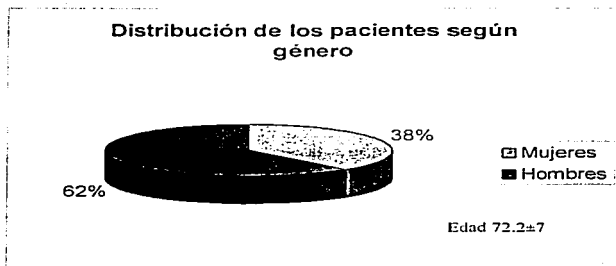
CMG (cardiomegalia) 1=1

CMG 2=2

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE OXIGENO

Se analizaron a 13 pacientes de los cuales 8 fueron hombres, 5 mujeres (gráfica 1) con un promedio de edad de 72.6 años para los hombres y de 58 años para mujeres.



Gráfica 1

13 pacientes tenían mas de una patología (siendo diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, dislipidemia las mas frecuentes), las alteraciones electrocardiográficas fueron necrosis en 4 pacientes, 4 pacientes tenían cardiomegalia grado 1 y 7 grado 2, crecimiento ventricular izquierdo en 2 pacientes y bloqueo completo de rama derecha en 1 paciente, 7 pacientes estaban en clase funcional II y 5 en clase funcional III según la NYHA. (tabla 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pacientes	Clase funcional inicial.	Clase funcional final.
1	2	1
2	3	2
3	2	2
4	2	1
5	2	1
6	2	1
7	3	2
8	3	2
9	2	1
10	3	2
11	2	1
12	1	1
13	3	2

Tabla 2. Clase funcional inicial y a los 6 meses del estudio.
(Prueba de Wilcoxon $Z = -3.16$ $p = 0.002$)

La media de la fracción de expulsión al inicio del estudio fue de 35.36; 5 pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con captopril y furosemide; se dio seguimiento a los pacientes por 6 meses, la comparación de la media de la frecuencia cardiaca al inicio y al término del estudio no mostró diferencia clínica ni significativa. (tabla 3)

Pacientes	Frecuencia cardiaca inicial	Frecuencia cardiaca final
1	80	75
2	80	60
3	90	70
4	60	60
5	74	65
6	60	60
7	70	74
8	74	60
9	70	66
10	70	60
11	65	55
12	63	62
13	70	65

Tabla 3. Frecuencia cardiaca inicial y final.
 $P = NS$

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIMIENTO

La dosis promedio de metoprolol alcanzada en los pacientes fue de 121 mg/24 hr., no hubo reporte de efectos adversos serios y solo en un caso hubo necesidad de disminuir la dosis de metoprolol por bradicardia sintomática, no se presentaron ingresos hospitalarios durante el período de seguimiento por descompensación de la clase funcional, hubo dos fallecimientos no relacionados con el tratamiento o la falla cardiaca *per se* (1 paciente con metástasis de cáncer de próstata y un paciente con probable cáncer pleural), al final del seguimiento en Febrero de 2003 la media de la fracción de expulsión en los pacientes fue de 37.04; la dosis de metoprolol alcanzada en los pacientes fue óptima en todos, de acuerdo a los lineamientos definidos en estudios previos (entre 100 y 200 mg/día). (tabla 4)

Paciente	Dosis final de metoprolol
1	M. 100MG/24HR
2	M. 175mg/24HR
3	M. 100MG/24HR
4	M. 150MG/24HR
5	M. 125MG/24HR
6	M. 150MG/24HR
7	M. 200MG/24HR
8	M. 100MG/24HR
9	M. 100MG/24HR
10	M. 150MG/24HR
11	M. 150MG/24HR
12	M. 100MG/24HR
13	M. 150MG/24HR

Tabla 4. Dosis final de metoprolol en cada paciente.

6 pacientes en su última consulta estaban en clase funcional I y 7 en clase funcional II de acuerdo a la NYHA, (tabla 2) el análisis estadístico con suma de rangos señalados de Wilcoxon para la clase funcional al inicio y al término del estudio mostró diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.002$ (tabla 2) y clínicamente en 10 pacientes hubo mejoría de al menos 1. grado en la clase funcional de acuerdo a la documentada al

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIMIENTO

inicio del estudio. Se realizó ecocardiograma de control en 9 pacientes y en 4 no se pudo realizar por falta de disposición del ecocardiógrafo, se incluyeron en el análisis estadístico a todos los pacientes que iniciaron el estudio y completaron al menos 2 meses de tratamiento.

DISCUSIÓN.

La decisión de utilizar metoprolol de liberación prolongada en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica mayores de 65 años y con diferentes patologías agregadas es definir que el beneficio que esta terapia debe ser ofrecida a este grupo etario,(2,15,17,33) el cual ha sido sistemáticamente excluido en los diferentes estudios multicéntricos en los que se ha demostrado la utilidad de betabloqueadores como terapia coadyuvante en la insuficiencia cardiaca sistólica;(5,6,12,14,15,17,20) dicha población al no estar significativamente representada en los estudios(3,4) hace difícil establecer la conducta terapéutica con metoprolol, sin embargo, hemos demostrado en este estudio que el inicio de la terapia con dosis escalonadas hasta alcanzar una dosis entre 100 y 200 mg/día con incrementos semanales y un seguimiento estrecho, así como una buena comunicación tanto con el paciente y sus familiares permite ofrecer el beneficio pleno de esta opción terapéutica; por otro lado, se demostró una mejoría clínica significativa evidenciada por la disminución del grado de clase funcional según la NYHA con una $p=0.002$ y una variación en la media de la fracción de expulsión de 1.41 (media inicial 35.36 DE \pm 4.72, media final 37.04 DE \pm 3.5); situación ya comentada en otros estudios en plazos de seguimiento a mas de 1 año (9,13,33,34), aunque el diseño del estudio no permite analizar sobrevivencia, se observó que los pacientes no ameritaron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

internamiento por descompensación de su falla cardiaca durante el seguimiento, situación similar a la reportada en otros estudios destinados a analizar esta situación y con otros grupos etarios (9,33,34); no podemos argumentar que esto sea debido solo al tratamiento pues el seguimiento estrecho, permitió la identificación y corrección temprana de complicaciones potencialmente serias. También observamos que aun en presencia de neumopatía crónica, bloqueos de rama derecha y anticoagulación oral el adecuado escalonamiento de la dosis de metoprolol y el seguimiento estrecho permite ofrecerle a este grupo de pacientes los beneficios de la terapia coadyuvante con metoprolol de liberación inmediata. Existen diversas limitantes en este estudio, la primera de ellas es el número de pacientes y el tiempo de seguimiento, sin embargo, se ha planteado continuar con el seguimiento de los pacientes y aumentar el número de los mismos a fin de evaluar en un plazo de tiempo mayor sobrevida y mortalidad. No fue posible determinar en todos los pacientes el estudio ecocardiográfico de seguimiento, lo cual resta poder a la interpretación de los hallazgos clínicos-paraclínicos, sin embargo, el uso de la clase funcional según la NYHA y la evaluación de esta por 2 médicos diferentes hace posible dar mayor confianza a dicha interpretación.

CONCLUSIÓN.

El uso de metoprolol de liberación inmediata en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica por cualquier etiología mayores de 65 años como tratamiento coadyuvante a dosis escalonadas y con adecuado seguimiento y estrecha vigilancia de la aparición de potenciales complicaciones severas, hace posible ofrecer el beneficio de esta terapia a este grupo etario, mejorándose en forma significativa la clase funcional según la NYHA y

TESIS CON
FALLA DE CIERRE

obteniéndose mejoría en la fracción de expulsión medida por ecocardiografía transtorácica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1-Lonn E, McKelvie R. Drug treatment in heart failure. BMJ.2000; 320(7243):1188-1192.
- 2-Senni M, Redfield M, Margaret M. Congestive heart failure in elderly patients. Mayo Clinic Proceedings.1997; 72(5):453-460.
- 3-CIBIS II. Lancet.1999; 353:9-12.
- 4-Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA.2000; 283(10):1295-1302.
- 5-Abraham WT. Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure. Arch Intern Med.2000;160(9):1237-1247.
- 6-Eichhorn EJ. Restoring function in failing hearts: the effects of beta blockers. Am J Med.1998;104(2):163-169.
- 7-Constant J. A review of why and how we may use beta blockers in congestive heart failure. Chest.1998;113(3):800-808.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8-Mckelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Evidence based cardiology: prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. BMJ.1999;318(7195):1400-1402.

9-Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, et al. Rate of heart failure and 1 year survival for older people receiving low dose beta blocker therapy after myocardial infarction. The Lancet.2000;356(9230):639-644.

10-Frishman WH. Drug therapy: carvedilol. N Engl J Med.1998; 339(24):1759-1765.

11-Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Local neurohumoral regulation in the transition to isolated diastolic Herat failure in hypertensive Herat disease: absence of AT1 receptor downregulation and overdrive of the endothelin system. Cardiovascular Research.2000;46:421-432.

12-Maggioni AP. Heart failure: treatment strategies for heart failure: beta blockers and antiarrhythmics. Heart 2001;85(1):97-103.

13-Packer M., Bristow MR., Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med.1996; 334:1349-1355.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14-Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta analysis of double blind, placebo controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98(12):1185-1191.

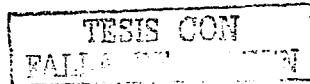
15-Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: national cooperative cardiovascular project. *JAMA* 1998;280(7):623-629.

16-Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet* 1999;353(9169):2001-2007.

17-Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134(7):550-560.

18-Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta blockade therapy in chronic Heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 2000;139(4):596-608.

19-Roe CM, Moheral BR, Teitelbaum F, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor compliance and doping among patients with Heart failure. *Am Heart J.* 1999;138(5Pt1):818-825.



20-Prakash A, Markham A. Metoprolol. a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2000;60 (3):647-678.

21-Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1986;31:376-429.

22-Anderson B, Blömström-Lundqvist C, Hedner T, et al. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during longterm beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1059-66.

23-Tendera M. Beta-blockers for heart failure: is slowing of heart rate essential. *Eur Heart J* 1999;20:560-561.

24-Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol*.1999;83:1A-38A.

25-Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. on behalf ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-2318.

TESIS CON
FALLA DE LINGÜEN

- 26-Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. Am J Med. 1981;70:234-239.
- 27-Sackner-Bernstein J, Krum H, Goldsmith RL, et al. Should worsening heart failure early after initiation of beta-blocker therapy for chronic heart failure preclude long-term treatment. Circulation 1995;92:1-395.
- 28-Cody R, Covit AB, Shaer GL, Laragh JH, et al. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. J Clin Invest 1986;77:1441-1452.
- 29-Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1983;2:755-763.
- 30-Smith RFJG, Ziesche S, Bhat G, et al. Functional capacity in heart failure: comparison of methods of assessment and their relation to other indexes of heart failure. Circulation 1993;87(suppl 6):88-93.
- 31- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

32-Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.

33-The CONSENSUS Trial Study Group. The effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-1435.

34-The metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group. 3-year follow up of patients randomized in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. Lancet 1998;351:1180-1181.

35-The Australian and New Zeland Heart failure Reasearch Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Lancet 1997;349:375-380.

36-CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). Circulation 1994;90:1765-1773.

37-Colucci W, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 1996;94:2800-2806.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

38-The International Steering Committee. Rationale, design, and organization of metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). Am J Cardiol 1997;80:54J-58J.

39-Goldstein S. Clinical studies on beta-blockers and heart failure preceding the MERIT-HF Trial. Am J Cardiol 1997;80:50J-53J.

40-Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. Circulation 1996;94:2793-2799.

41-The BEST Steering committee. BEST (beta-blocker evaluation survival trial). Am J Cardiol 1995;75:1220-1223.

42-Domanaski M for The BEST Steering committee. BEST (beta-blocker evaluation survival trial). Paper presented at 1999 Scientific Sessions for the American Heart Association. 1999; Atlanta, GA.

43-The digitalis Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525-533.

44-Ramachandran S, Vassan MD, Levy D. defining diastolic heart failure. Circulation 2000;101:2118-2121.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

45-Marín J, Marín E, Gutiérrez-Iñiguez, et al. Mechanisms involved in the hemodynamic alterations in congestive Herat failure as a basis for a rational pharmacological treatment. *Pharmacology & Therapeutics* 2000;(88):15-31.

46-Kimnite S, Anthony JB. Oxidative pathways in cardiovascular disease roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics* 2001(89):187-206.

47-Chakraborti S, Chakraborti T, Shaw G. Beta adrenergic mechanisms in cardiac diseases. A perspective. *Cellular Signaling* 2000;(12):499-513.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

Carta de consentimiento informado por paciente, hoja de visita inicial y hoja de seguimiento mensual y seguimiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSUFICIENCIA CARDIACA Y EL USO DE METOPROLOL EN PACIENTES ANCIANOS

INTRODUCCIÓN.

El Tx actual disponible para los pacientes con falla cardíaca (incapacidad del corazón para mantener una adecuada función de bomba) ha mostrado que el uso de fármacos que bloquean los receptores beta en las células del corazón disminuyen la mortalidad, el número de hospitalizaciones por año mejorando la calidad de vida; es importante mencionar que es mas frecuente que dicha insuficiencia cardiaca se presente en población mayor de 65ª y que es precisamente esta población la que en menor proporción recibe el beneficio del tratamiento con estos fármacos, a pesar de lo que se ha demostrado en los diversos estudios internacionales. Es por lo anterior que hemos planeado un estudio con el fin de demostrar el real beneficio para este grupo de pacientes con el Tx a base de fármacos que bloquean a los receptores ya mencionados.

INFORMACIÓN ACTUAL.

La insuficiencia cardiaca es un complejo sindrómico que es manifestado por una incapacidad del corazón para mantener una adecuada función de bomba, y puede tener muchas causas, (IAM, HAS, miocarditis, alteraciones valvulares, alteraciones pulmonares, etc) la edad en que mas se presenta la IC es en la 7ª década de la vida y los estudios actuales muestran que a pesar del beneficio que se muestra con el uso de metoprolol, solo el 27% de los pacientes mayores de 65ª que son candidatos a tratamiento lo reciben.

RIESGOS Y MOLESTIAS RELACIONADOS CON EL Tx.

El uso de metoprolol puede ocasionar bradicardia, mareo, fatiga, depresión, disnea, náuseas, boca seca, erupción cutánea, prurito.

BENEFICIOS

El Tx con metoprolol ha mostrado en diversos estudios que disminuye la posibilidad de muerte, el número de hospitalizaciones por año, mejora la calidad de vida, mejora la función cardíaca.

COSTOS.

El IMSS proporcionará el medicamento y otorgará las consultas a cada paciente, se encargará de programar y realizar los estudios de gabinete que serán necesarios para el seguimiento del paciente.

INFORMACIÓN ADICIONAL.

Se iniciará el protocolo con dosis de 25mg/d en todos los pacientes y se irá incrementando en forma gradual hasta llegar a una dosis entre 100-200mg/d
Aquel paciente que desee darse de baja del estudio podrá hacerlo comunicando sus razones directamente al personal involucrado en el desarrollo del protocolo.
Es importante tener en consideración que en forma inicial (los primeros 2-3 meses) puede no haber mejoría e incluso tener algún grado de empeoramiento de los síntomas, por lo cual se ha decidido iniciar con dosis pequeñas de metoprolol.

NOMBRE.

FIRMA

FECHA

