



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Mantenimiento de la terapia con betabloqueantes en la sepsis

Artículo original: Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, Vollmer M, Meissner K, Kuhn SO, Hahnenkamp K, Morelli A, Gründling M and Rehberg S. Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119(4): 616-25. ([Pubmed](#))

García Álvarez R, López-Arcas Calleja P, De la Calle Gil I, López López E.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Resumen

Cada vez hay más evidencia de que el tratamiento con betabloqueantes (BB) puede ser beneficioso en algunos pacientes con sepsis por disminuir la respuesta adrenérgica al estrés. Lo que hasta ahora se desconoce es el efecto del mantenimiento de la terapia con BB en pacientes que los tomaban previamente durante la fase aguda de la sepsis y las guías clínicas no dan recomendaciones al respecto.

Introducción



Cada vez hay más evidencia de que el tratamiento con betabloqueantes (BB) puede ser beneficioso en algunos pacientes con sepsis por disminuir la respuesta adrenérgica al estrés. Lo que hasta ahora se desconoce es el efecto del mantenimiento de la terapia con BB en pacientes que los tomaban previamente durante la fase aguda de la sepsis y las guías clínicas no dan recomendaciones al respecto.

En la sepsis y el shock séptico existe un aumento del tono simpático para intentar optimizar el gasto cardíaco y mantener la perfusión tisular; pero esta respuesta puede ser exagerada y verse

empeorada por el tratamiento con catecolaminas exógenas, como la noradrenalina, que es de elección en pacientes con shock séptico. Todo esto hace que exista una hiperestimulación simpática que puede ser perjudicial para el paciente (hipermetabolismo, hipercoagulabilidad, íleo intestinal,...) (1).



Cada vez hay más evidencia de que el tratamiento con betabloqueantes (BB) puede ser beneficioso en algunos pacientes con sepsis por disminuir la respuesta adrenérgica al estrés (2, 3). Lo que hasta ahora se desconoce es el efecto del mantenimiento de la terapia con BB en pacientes que los tomaban

previamente durante la fase aguda de la sepsis y el shock séptico y las actuales guías clínicas no dan recomendaciones al respecto (4).

El objetivo principal de este estudio fue comparar la mortalidad entre mantener o cesar el tratamiento crónico previo con BB en pacientes con sepsis y shock séptico.

Material y Métodos

Se trata de un análisis secundario retrospectivo de un estudio observacional de cuatro años de duración de una unidad de cuidados intensivos (UCI) quirúrgica alemana. El estudio original era parte de un programa de calidad para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con sepsis severa y shock séptico.

Los autores separaron del estudio original a los pacientes que previamente al proceso infeccioso tomaban BB; y de éstos, compararon en dos grupos paralelos el mantenimiento del BB durante la fase aguda de la sepsis frente a la interrupción del mismo. La fase aguda fue definida desde dos días antes hasta tres días después del inicio de la sepsis, que consideran que sería el período con mayor inestabilidad hemodinámica y mayor tono simpático. Se utilizó una base de datos electrónica para recopilar las variables. Se incluyeron datos demográficos, comorbilidades y medicaciones previas, gravedad de la enfermedad medido por la escala Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) y APACHE II, infecciones documentadas, variables hemodinámicas, opciones terapéuticas y variables evolutivas.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la mortalidad a 90 días entre mantener o cesar el tratamiento crónico previo con BB en pacientes con sepsis y shock séptico. Los objetivos

secundarios fueron analizar la estancia media y la mortalidad en unidad de cuidados intensivos (UCI), en el hospital y a los 28 días.

Resultados



De los 273 pacientes que tomaban BB de manera crónica: siguen con BB en la fase aguda de la sepsis 167 pacientes y no siguen, 129 pacientes. La mortalidad tanto a los 28 como a los 90 días fue superior significativamente en el grupo de interrupción de BB (41,1% vs 28,7%; 52,7% vs 40,7%, respectivamente), pero la mortalidad en UCI no fue estadísticamente significativa. La estancia media en UCI fue mayor en el grupo de mantenimiento de BB (20,2 días vs 14,9 días), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la estancia media hospitalaria entre ambos grupos. El análisis multivariante identificó el mantenimiento de los BB como un predictor independiente de disminución de mortalidad a los 90 días (hazard ratio 0,6, IC 95%=0,48-0,95; P=0,03).

Discusión

La primera línea de tratamiento en la disfunción hemodinámica asociada a la sepsis tras una resucitación con fluidos adecuada sería la noradrenalina (alfa y beta agonista) (4). En este contexto, parecería que no tuvieran indicación los BB; de hecho, en el pasado estuvieron contraindicados.

Existen diferentes mecanismos que

pueden explicar el potencial efecto protector de los BB en la sepsis, tanto a nivel cardíaco como no cardíaco, y que no son analizados en este estudio: -como resultado de los altos niveles de catecolaminas, existe una sobreestimulación simpática en la sepsis que puede provocar la persistencia de taquicardia a pesar de una correcta resucitación con fluidos; esto conduce a una disfunción diastólica. Los BB pueden controlar la frecuencia cardíaca mejorando así el llenado ventricular diastólico y el volumen sistólico (2); además disminuyen la toxicidad cardíaca producida por las catecolaminas, reduciendo la demanda miocárdica de oxígeno; -reducen la respuesta inflamatoria, disminuyendo la inmunosupresión inducida por catecolaminas y revirtiendo el catabolismo proteico; -producen efectos inmunomoduladores y neuroendocrinos beneficiosos (3).

Hasta ahora había evidencias de estos efectos beneficiosos, pero lo novedoso de este análisis es que se centra en los pacientes que tomaban previamente BB y sugiere que mantener el tratamiento con BB durante la fase aguda de la sepsis o del shock séptico disminuye la mortalidad a los 90 días. Desde el punto de vista fisiológico, la administración continua de BB induce una up-regulación de los receptores beta en los diferentes tejidos; según el tipo de BB empleado (selectivo β_1 o no selectivo), se produce el aumento específico del tipo de receptor bloqueado. Al haber un mayor número de receptores disponibles, la secreción de los agonistas endógenos en situaciones de estrés, como es el caso de la sepsis, produciría un exceso de respuesta simpática. Esto constituiría una razón para mantener el tratamiento crónico con BB en situaciones en las que aumenta el tono simpático, de forma que se pueda compensar el exceso de respuesta.

En nuestra opinión el estudio presenta las siguientes limitaciones:

-Los datos son de un análisis secundario retrospectivo de un estudio observacional de un solo centro, con posibles factores de confusión y que sólo nos permiten generar hipótesis que deberán ser confirmadas mediante ensayos randomizados prospectivos. -Las definiciones de sepsis y shock séptico se basan en la anterior definición de sepsis de 1992; siguen hablando del concepto de sepsis severa, ya desaparecido en las nuevas definiciones.

-No se recoge la razón del mantenimiento o cese del BB, ni tampoco el tipo de BB (cardioselectivo o no) ni por qué vía lo siguieron tomando (oral o intravenosa). Además los autores reconocen que dada la naturaleza retrospectiva del estudio y al hecho de que sólo cuatro pacientes estaban con betabloqueantes no cardioselectivos, dificulta el establecimiento de un posible mecanismo que explique la diferencia de supervivencia (efecto rebote vs inmunomodulación).

-En los pacientes que siguieron con betabloqueantes fue más frecuente la terapia con estatinas. Las estatinas además de su efecto de reducción de las cifras de colesterol, también tienen un efecto inmunomodulador y antimicrobiano (5), por lo que podrían tener un papel en la sepsis y en este caso, actuar como factor de confusión.

-Los pacientes que interrumpieron BB tenían valores en la escala SAPS II y niveles de lactato mayores, lo que sugiere una mayor gravedad en este grupo.

-Debido a la definición que hacen de la fase aguda de la sepsis (dos días antes hasta tres días después del inicio), desconocemos si en el grupo de interrupción de BB hubiera pacientes que recibieran BB después de ese período, lo que podría ser una limitación porque no fueron

interrumpidos durante toda la fase de la sepsis.

Conclusión

Los autores concluyen que el cese del tratamiento previo con BB durante la sepsis y el shock séptico está asociado a mayor mortalidad; y que su mantenimiento está asociado con menor mortalidad a los 90 días. ¿Estas observaciones pueden ser trasladadas a la práctica clínica habitual? Los propios autores reconocen que los resultados precisan ser validados por ensayos prospectivos. Nosotros creemos que la creciente evidencia de la utilidad de los BB en sepsis desafía al hasta ahora dogma que considera que estarían contraindicados, por lo que el cambio de actitud terapéutica podría ser más difícil de lo esperado.

Bibliografía

1. Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, Foex P. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(10): 1817-25. ([PubMed](#))
2. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and

clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1683-91. ([PubMed](#)) ([HTML](#))

3. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettoire A, Prini N . Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Critical Care Medicine*. 40(10):2768-72. 2012. ([PubMed](#))

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R . Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-377. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))

5. Hennessy E, Adams C, Reen FJ, O'Gara F. Is there potential for repurposing statins as novel antimicrobials? *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(9): 5111-21. ([PubMed](#)) ([HTML1](#)) ([HTML2](#))

Correspondencia al autor

Raquel García Álvarez
raquelgarciaalvarez@gmail.com
Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Aceptado para blog en enero de 2018.