

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Metoprolol

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad de metoprolol para pacientes con síndrome coronario agudo.

Información general de la tecnología: el metoprolol es un medicamento que pertenece al grupo de betabloqueadores, el cual es empleado en enfermedades cardiovasculares en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho, arritmias e infarto agudo del miocardio. Funciona al relajar los vasos sanguíneos y la disminución de la frecuencia cardíaca para mejorar el flujo sanguíneo y disminuir la presión arterial. La tecnología cuenta con registro sanitario para la indicación.

Autores: grupo desarrollador de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el síndrome coronario agudo.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador de la GPC declaró los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Preguntas en formato PICO y conclusiones:

1. En pacientes mayores de 18 años con Síndrome Coronario Agudo (SCA) en sala de urgencias, ¿cuál es la efectividad y seguridad de metoprolol comparado con no administrar betabloqueadores, para reducir la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, paro cardíaco, falla cardíaca, re-hospitalización, choque cardiogénico a 30 días y a un año?

Población	Pacientes mayores de 18 años que presentan síndrome coronario agudo en sala de urgencias
Intervención	Metoprolol
Comparación	No tratamiento con betabloqueadores
Resultados	Muerte, re-infarto no fatal, paro cardíaco, falla cardíaca, re-hospitalización, choque cardiogénico a 30 días y a un año.

Conclusiones:

- Efectividad: con respecto al uso de metoprolol en sala de urgencias (pregunta 1), no se encontraron diferencias al comparar metoprolol vs. no usarlo en el desenlace compuesto de muerte, reinfarto, o paro cardíaco ni en los desenlaces individuales de paro cardíaco y muerte. El metoprolol es más efectivo que no usarlo para reducir la frecuencia de reinfarto y fibrilación ventricular. Un análisis por subgrupos demostró un beneficio moderado en los pacientes estables y con bajo riesgo de choque.
- Seguridad: con respecto al uso de metoprolol en sala de urgencias (pregunta 1), los pacientes que reciben metoprolol presentan un incremento en la frecuencia de choque cardiogénico, el cual ocurrió en forma temprana y principalmente en pacientes con compromiso hemodinámico, falla cardíaca o en pacientes estables que tenían alto riesgo de desarrollarlo.
- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

2. En pacientes mayores de 18 años con antecedente de evento coronario agudo, ¿cuál es la efectividad del metoprolol comparado con no administrar betabloqueadores, para reducir la probabilidad de un nuevo evento coronario, tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Población	Pacientes mayores de 18 años con antecedente de evento coronario agudo
Intervención	Metoprolol
Comparación	No tratamiento con betabloqueadores
Resultados	Evento coronario, tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año.

Conclusiones:

- Efectividad: al evaluar la terapia a largo plazo (pregunta 2), se encontró que el uso de betabloqueadores, entre ellos metoprolol, es más efectivo para reducir el riesgo de muerte por todas las causas y el riesgo de reinfarto.
- Seguridad: por su parte, los pacientes que reciben betabloqueadores en la prevención secundaria (pregunta 2), presentan una frecuencia de mareos, depresión, frialdad distal y fatiga que es ligeramente superior al compararlos con pacientes que no reciben betabloqueadores.
- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en la guía de práctica clínica correspondiente.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: con base en las estimaciones del Instituto Nacional de Sangre, Corazón y Pulmón de los Estados Unidos (NHLBI), que reporta la incidencia anual de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) de 565.000 nuevos eventos y 300.000 ataques recurrentes cada año, y aplicando esta misma proyección de incidencia a la población proyectada por el DANE (8) para Colombia, se esperarían al año 82.293 casos para el país. De acuerdo con las estadísticas publicadas por el Ministerio de la Protección Social en el informe sobre la Situación de salud en Colombia -Indicadores de salud 2007-, la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años.

Definición y gravedad de la enfermedad: el Síndrome Coronario Agudo (SCA), comúnmente conocido como infarto o ataque cardíaco, agrupa un conjunto de enfermedades que afectan al corazón cuando no hay suficiente flujo sanguíneo debido a obstrucciones en una de las arterias coronarias. Cuando el canal de las arterias se estrecha (debido a acumulación de grasa u otras células) se produce la aterosclerosis. Cuando además, parte del tejido (trombo) que restringe el canal arterial se desprende taponando la arteria se produce un SCA. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en Latinoamérica. Datos de la Organización Mundial de la Salud indican que la región cursa con una epidemia de enfermedad cardiovascular de grandes proporciones, lo que se puede atribuir a cambios demográficos y de hábitos de vida inherentes a la transición epidemiológica. Según el NHLBI y el NCHS (Centro Nacional de Estadísticas en Salud), en el 2004 la tasa global de muertes por EC fue de 150.5 por 100.000 habitantes (2). La tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867,1 por 100.000 habitantes para personas de 65 años o más. (3) Según el registro de estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), de la mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio, la enfermedad isquémica del corazón fue la causa del 49,5% del total de muertes, siendo la principal etiología en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión (4).

Carga de la enfermedad: la cardiopatía isquémica ocupa la posición 5 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida de 2,048 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 30 a 44 años; 8,466 en mujeres de 45 a 59; y 23,462 en mujeres de 60 a 69 años; así como en el grupo de mujeres de 70 a 79 años se pierden 40,672 AVISAS por cada 1.000 mujeres y 40,607 en mujeres de 80 años en adelante. En total en la población femenina de todos los grupos de edad se pierden 4,732 AVISA a causa de la Cardiopatía isquémica. Por cada 1.000 hombres en edades entre los 30 y 44 años y los 45 y 59 años se genera una pérdida total de 4,372 y 17,655 AVISA respectivamente, mientras que los hombres entre los 60 y 69 años, los 70 y 79 años y de 80 años en adelante pierden 41,130, 57,037 y 43,200 AVISA totales. En total en la población masculina se pierden 7,318 AVISA totales.

Resumen de la evidencia

Efectividad: los ensayos clínicos sobre uso temprano de beta-bloqueadores en pacientes con SCA sin elevación del ST no han demostrado efecto sobre la mortalidad. Dos estudios pequeños publicados en la década de los ochenta compararon directamente beta-bloqueadores contra placebo en pacientes con angina inestable y en

un meta-análisis el tratamiento con beta-bloqueadores se asoció con una reducción del 13% en el riesgo de progresión a infarto. En el registro CRUSADE, un análisis retrospectivo de 72.054 pacientes con SCA sin ST se encontró una reducción en la mortalidad intrahospitalaria del 34% (IC 95%; 28-40) en los pacientes que recibieron beta-bloqueadores en las primeras 24 horas. Gran parte de la evidencia usada para valorar la utilización de beta-bloqueadores en SCA proviene de estudios hechos en pacientes con SCA con elevación del ST. Un meta-análisis reciente, con una mayoría de pacientes que habían presentado infarto del miocardio, se comparó el uso de beta bloqueadores en las primeras ocho horas del ingreso con tratamiento estándar o placebo, sin lograr demostrar beneficio en la mortalidad intrahospitalaria (RR=0.95 (IC 95%, 0.90–1.01).

El ensayo clínico de mayor tamaño publicado hasta ahora es el estudio COMMIT con 45.852 participantes con síndrome coronario agudo que fueron asignados a recibir metoprolol venoso seguido por vía oral o placebo. El estudio falló en demostrar diferencias tanto en el desenlace compuesto de muerte, reinfarto, o paro cardíaco (9.4% vs 9.9%, OR=0.96, 95% CI 0.90–1.01; $p=0.1$); como en los desenlaces individuales de paro cardíaco y muerte (7.7% vs 7.8%, OR=0.99, 0.92–1.05; $p=0.69$). Presentó una modesta reducción en la frecuencia de reinfarto y fibrilación ventricular (OR=0.82; IC 95% 0.72–0.92 y OR 0.83; IC 95% 0.75–0.93; respectivamente) que fue contrarrestada por un incremento en la frecuencia de choque cardiogénico (OR=1.30; IC 95% 1.19–1.41) en el grupo que recibió beta-bloqueadores, el cual ocurrió en forma temprana y principalmente en pacientes con compromiso hemodinámico, falla cardíaca o en pacientes estables que tenían alto riesgo de desarrollarlo. Un análisis por subgrupos demostró un beneficio moderado en los pacientes estables y con bajo riesgo de choque.

Los resultados de este estudio generaron una gran controversia dado que la administración de beta-bloqueadores en el SCA, era considerada como terapia estándar. Algunos factores se esbozaron como responsables de la ausencia de efecto benéfico en el estudio, como la utilización de dosis plenas de beta-bloqueador en corto tiempo y la inclusión de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de choque cardiogénico, que fue el desenlace que inclinó la balanza hacia el efecto neutro, puesto que se obtuvo disminución significativa de la muerte por arritmias. Con el objetivo de explorar el efecto del beta-bloqueador en el grupo de pacientes excluidos del estudio COMMIT (con ICP) o con baja representatividad (SCA sin ST) se analizaron los datos del registro National Cardiovascular Data Registry ACTION, demostrando que tres factores incidían directamente en la frecuencia de choque cardiogénico y/o muerte; la presencia de edad > 70 años, presión arterial sistólica < de 120 mmHg o frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto al ingreso incrementaron en forma exponencial el desarrollo de estos dos desenlaces.

Por su parte, la terapia con beta-bloqueadores después de un SCA ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas de la literatura. Un meta-análisis sobre el efecto del tratamiento beta-bloqueador a largo plazo en la prevención secundaria, publicado en 1999, que comparó tratamiento beta-bloqueador contra placebo o tratamiento alternativo, demostró una reducción del 23% en el riesgo de muerte por todas las causas en el grupo de tratamiento activo (OR=0.77, IC 95% 0.69 – 0.85), consistente con los resultados de revisiones previas, y una disminución del 28% en riesgo de reinfarto (OR=0.72, IC 95% 0.64 - 0.81).

En conclusión, aunque el beneficio del tratamiento con beta-bloqueadores a largo término es reconocido, en el escenario agudo deben ser evitados en pacientes inestables, con falla cardíaca o hipotensión y usados cautelosamente en individuos con mayor riesgo de choque.

En general, la calidad de la evidencia es moderada para ambas preguntas.

Seguridad: en el estudio sobre el efecto del tratamiento betabloqueador a largo plazo en la prevención secundaria, reportes de mareos, depresión, frialdad distal y fatiga fueron sólo ligeramente más frecuentes en los grupos con el tratamiento que en el grupo control.

Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.