

Los beta-bloqueantes en la disfunción sistólica luego del infarto de miocardio ¿Se cierra el círculo?

En anteriores revisiones hicimos referencia al tratamiento con beta-bloqueantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica secundaria a disfunción sistólica^{1,3}. Habíamos señalado que está suficientemente demostrada su utilidad terapéutica, agregada al tratamiento convencional con inhibidores de la enzima convertidora, en los enfermos en clase funcional II y III de la NYHA¹. En una carta adicional comentamos los hallazgos que se anunciaron en el estudio COPERNICUS^{2,3}. Este último, si bien no ha sido publicado y debe analizarse con cuidado, demostró una reducción muy importante en la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, muy graves pero estables (Clase IV de la NYHA) que recibieron tratamiento con dosis crecientes de carvedilol. Este estudio podría ser el comienzo del fin de varios interrogantes.

Lentamente pero con gran certidumbre se han ido contestando la mayor parte de las preguntas de nuestro editorial¹.

Una de las más trascendentes, era si los betabloqueantes podían tener ventajas aditivas a la administración de los inhibidores de la enzima convertidora, en los pacientes con disfunción sistólica grave, después del infarto agudo de miocardio con o sin insuficiencia cardíaca.

En ese sentido había aspectos muy interesantes; por un lado investigar si se podía extender la indicación de los betabloqueantes después del IAM a los pacientes más graves para disminuir las complicaciones isquémicas, como se había demostrado en varios estudios, que consideraron poblaciones de menor riesgo, y la otra si probablemente a través del efecto de invertir el remodelamiento ventricular podrían interferir con la progresión de la disfunción sistólica y reducir la morbimortalidad, aun en pacientes sin expresión clínica de insuficiencia cardíaca. Esta última indicación era uno de los interrogantes fundamentales que quedaban por responder.

Después del IAM los betabloqueantes sólo se usaron hasta ahora en el 30% de los pacientes elegibles para ese tratamiento y una muy pequeña proporción de ellos los recibía en forma intravenosa.

Por otra parte la mayor parte de los estudios, fueron previos a la trombolisis o angioplastia, y excluyeron a los enfermos más graves con el concepto de que podían empeorar su déficit sistólico. Otro importante número de enfermos no fue incluido por bradiarritmias o hipotensión

arterial, de modo que el impacto epide-miológico de esta medicación quedó disimulado por su restringida utilización, en una población de poco riesgo. Sin embargo pareció que los que más se beneficiaban eran aquellos que podían sufrir complicaciones isquémicas.

El análisis del estudio CAPRICORN recientemente publicado⁵, marca un hito en el tratamiento con betabloqueantes en los pacientes con disfunción sistólica y en los que han sufrido un infarto de miocardio. El estudio incluyó 1959 enfermos entre los días 3 y 21 después del infarto. El promedio fue de 10 días, la mayoría de los pacientes fueron randomizados durante la internación. La condición excluyente para ser incorporado en el estudio fue una fracción de eyección del ventrículo izquierdo \geq al 40%. Los pacientes podían o no tener el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. Debían tener el tratamiento óptimo, estabilidad clínica al menos durante un día, y por lo menos dos días previos de administración de inhibidores de la enzima convertidora. No importaba si con ellos se había alcanzado la dosis óptima o no; se continuaba su titulación simultáneamente con la administración de carvedilol o placebo según la rama a la que asignó el enfermo.

La edad promedio fue de 63 años y el seguimiento promedio de 1.3 años. Se administró carvedilol 6.25 mg o 3.125 mg dos veces por día, en forma ascendente hasta estabilizar la máxima dosis tolerada en 2 a 4 meses. El objetivo fue llegar a los 25 mg dos veces diarias. El 74% de los enfermos alcanzaron esa meta, en tanto que el 11% recibieron dos tomas diarias de 12.5 mg.

El punto final primario fue la mortalidad total y los secundarios, la mortalidad cardiovascular u hospitalización cardiovascular, muerte súbita, y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Durante el estudio el comité coordinador fue informado de que la mortalidad iba a ser menor que la prevista, de modo que, sería difícil obtener evidencias a partir de ese punto final. Se decidió modificar el objetivo final y analizar otro co-primario que incluyó además de la mortalidad total a las hospitalizaciones cardiovasculares. Sobre 957 pacientes con una fracción de eyección de 32% tratados con carvedilol, hubo 151 fallecidos (15%) con diferencia significativa respecto al grupo control OR 0.77 (0.60-0.98) y una p: 0.031. En mortalidad total y hospitalización que afectó a 367 pacientes (37%) la diferencia no alcanzó a ese nivel OR: 0.92 (0.80-1.0) p: 0.296.

Es decir que la mortalidad total tuvo una disminución del riesgo relativo del 23% que fue significativo, no así el punto co-primario combinado. Sin embargo los autores

detectaron además una reducción del riesgo relativo del 41% en la tasa del reinfarto no fatal con una p : 0.014 y una disminución del punto combinando: mortalidad total y reinfarto no fatal del 29% con p : 0.002. Hubo tendencias no significativas en la reducción de la muerte súbita y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El cambio del punto final del estudio mientras éste se estaba cursando hace menos claro el significado de sus resultados. Por otra parte es evidente que el proyecto estuvo orientado más a buscar el lugar que tienen los betabloqueantes en el tratamiento de la disfunción ventricular, que en la prevención de los nuevos eventos isquémicos tras un infarto de miocardio.

Sin embargo posiblemente la reducción de la mortalidad y la disminución de los reinfartos no fatales debieron haber sido los puntos finales más concluyentes de este estudio clínico. En ese sentido el tratamiento redujo una muerte cada 43 enfermos tratados y disminuyó significativamente el reinfarto no fatal.

Podría pensarse que luego de este estudio se cierra el círculo de los cuestionamientos que planteaba la administración de carvedilol en la disfunción sistólica beneficiando también a los pacientes sin expresión clínica de insuficiencia cardíaca y extendiendo su utilidad en el post infarto aun en los pacientes con disfunción sistólica.

José A. Martínez Martínez
División Unidad Coronaria
Hospital de Clínicas José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
e-mail: jamartinez@intramen.net.ar

1. Martínez Martínez JA. Los betabloqueantes y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 793-7.
2. Packer M. Carvedilol Prospective RaNdomised CUmulative Serial (COPERNICUS) XXII Congreso Europeo de Cardiología, Amsterdam, agosto 2000.
3. Martínez Martínez JA. Betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. ¿Son útiles en pacientes estables pero muy graves? *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 665-7.
4. Freemantle N, Cleland J, Yong P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction; systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-8.
5. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.