CONTROVERSIA

Las nuevas evidencias demuestran que no existe indicación para el uso de betabloqueantes intravenosos en el IAM con supradesnivel del ST

Agonista

ALFREDO PIOMBO[1]

Hoy vas a entrar en mi pasado,
en el pasado de mi vida.

"Los mareados", ENRIQUE CADÍCAMO

PRIMER ACTO: PASADO

Hace veinticinco años, la realización y publicación de tres estudios controlados y aleatorizados demostró cabalmente el beneficio del empleo de betabloqueantes en el infarto agudo de miocardio. (1-3) Fueron los estudios escandinavos con timolol (noruego) y con metoprolol (sueco) y, finalmente, el estudio estadounidense BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial) con propranolol.

Dos de ellos utilizaron las drogas por vía oral, que se comenzaron luego de 5-7 días del IAM, con una media de seguimiento de 17 meses (noruego) a 25 meses (estadounidense). El restante usó la vía intravenosa en la fase aguda seguida de la vía oral (sueco).

Todos demostraron básicamente lo mismo: reducción significativa de la mortalidad, en especial de la muerte súbita, así como de la incidencia de nuevo infarto de miocardio. Sumando otros estudios más pequeños, que totalizaron alrededor de 25.000 pacientes, la reducción de la mortalidad total fue en promedio de un impactante 20% a dos años de seguimiento y de la muerte súbita de nada menos que el 34% ($p < 0,0001$).

Como sucede habitualmente, los subgrupos de mayor riesgo basal mostraron la reducción más alta de eventos. A partir de entonces, el empleo de betabloqueantes orales luego de un IAM se universalizó. A modo de ejemplo, en nuestro país, sucesivas encuestas publicadas mostraron un incremento del uso del 29% en 1987 al 75% en 2000. (4) Hoy, prácticamente todo paciente sin contraindicaciones parece que es tratado con esta medicación.

Hablemos ahora de los betabloqueantes empleados por vía intravenosa, que son el motivo de esta controversia.

El estudio aleatorizado ISIS-1, publicado en 1986, fue un hito importante en la historia de la cardiología. (5) Estudió el efecto del atenolol intravenoso en más de 16.000 casos de infarto agudo de miocardio con menos de 12 horas de evolución; fue controlado, pero de diseño abierto sin uso de placebo. El tratamiento intravenoso en la fase aguda se continuó con la vía oral durante siete días. Si bien no se observó una reducción significativa del paro cardíaco no fatal ni del reinfarto, hubo una disminución apenas significativa de la mortalidad con el atenolol ($2p < 0,04$), del 15%. Si bien a un año se observó también beneficio en el grupo tratado, esto debe tomarse con precaución pues los pacientes que recibieron atenolol en la internación también lo recibieron con mayor frecuencia luego del alta. El estudio MIAMI, en el que se empleó metoprolol intravenoso y oral, mostró resultados similares pero, probablemente por haber incluido una población más pequeña, no resultaron estadísticamente significativos. (6) Reuniendo los datos de más de 27.000 pacientes en 28 estudios de intervención precoz con betabloqueantes intravenosos en el IAM, se demostró una reducción significativa, del 13%, en la mortalidad global. (7)

Estos resultados alentaron el uso de betabloqueantes intravenosos en la fase hiperaguda del IAM, del que en lo personal fui un ferviente defensor. Un tratamiento de bajo costo, disponible universalmente, seguro y, si bien moderadamente, eficaz. ¿Por qué no apoyarlo? Curiosamente, en nuestro país, según una encuesta de 1996, sólo el 8% de los pacientes con IAM recibieron este tratamiento. (8)

Pero claro, aún no habían llegado los trombolíticos, la aspirina, los inhibidores de la enzima convertidora, el clopidogrel, las heparinas. Todo puede cambiar en la fenomenal dinámica de la cardiología moderna.

Los investigadores del estudio GUSTO-1, un ensayo que comparó dos drogas trombolíticas en el IAM, dieron un primer toque de atención al examinar el uso de atenolol en los pacientes incluidos en el estudio. (9) Un alto porcentaje (44%) recibió atenolol intravenoso. En un análisis retrospectivo observaron que los pacientes tratados con atenolol intravenoso y oral tenían mayores chances de morir (*odds ratio* 1,3; IC 95% 1 a 1,5; $p = 0,02$) que los tratados solamente

[1] Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología
[1] Jefe de Unidad Coronaria del Hospital Cosme Argerich

con atenolol oral. El atenolol intravenoso se asoció con más insuficiencia cardíaca, shock, isquemia recurrente y uso de marcapasos que el betabloqueante oral.

SEGUNDO ACTO: PRESENTE

A fines del año próximo pasado se publicó el estudio de origen chino COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) que aleatorizó nada menos que 45.852 pacientes con sospecha de IAM de menos de 24 horas de evolución en 1.250 hospitales a recibir metoprolol intravenoso seguido 15 minutos después de la misma droga por vía oral hasta el alta hospitalaria, o los correspondientes placebos. (10) Todos los pacientes recibieron aspirina, el 54% recibió trombolíticos y el 68%, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los puntos finales fueron muerte por cualquier causa y un compuesto de muerte, reinfarto o paro cardíaco. No hubo ninguna diferencia en los resultados de eficacia. La mortalidad fue del 7,7% en el grupo tratado *versus* el 7,8% en el asignado a placebo (p = 0,6), y el punto final compuesto fue del 9,4% *versus* 9,9% (p = 0,1), respectivamente. Como hallazgo de interés, la muerte por arritmia se redujo del 2,2% al 1,7% y la muerte por shock cardiogénico aumentó del 1,7% al 2,2% (ambos p = 0,0002). La incidencia de shock se incrementó un 30%, mientras que la fibrilación ventricular disminuyó el 17% y el reinfarto el 18%. Es decir, un resultado final rotundamente neutro que surge del efecto beneficioso sobre arritmias y recurrencia isquémica contrabalanceado por un efecto pernicioso sobre el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Ingresemos ahora en el eterno problema del análisis de subgrupos. Con los consabidos recaudos del caso, veamos qué resultados se observaron. En primer lugar, los efectos del tratamiento en relación con el tiempo. En el primer día de tratamiento con el betabloqueante se observó un claro exceso (10 por 1.000) de shock cardiogénico, mientras que a partir del segundo día esto perdió significación. Por otra parte, la disminución del reinfarto y de la fibrilación ventricular con metoprolol surgió en forma gradual a partir del segundo día de tratamiento. Por lo tanto, el punto final combinado de muerte, reinfarto, paro cardíaco o shock resultó significativamente *adverso* el primer día y significativamente *favorable* a partir del segundo día.

Divididos los pacientes en categorías de bajo, mediano y alto riesgo de padecer shock al ingreso, ni siquiera en los de bajo riesgo se pudo demostrar un efecto beneficioso estadísticamente significativo de la droga sobre el punto final combinado. Tampoco los pacientes clasificados según índice de Killip mostraron un beneficio, con claro perjuicio en el Killip III, como era de esperar. Los autores expresan en sus conclusiones que "no fue posible la identificación de ninguna categoría particular de pacientes donde el beneficio neto del tratamiento precoz con betabloqueantes superara claramente al perjuicio neto, mientras que sí hubo evidencia de que los pacientes con un riesgo inicial elevado de desarrollar shock fueron perjudicados por él".

El efecto dual del tratamiento betabloqueante sobre el primer día y los días subsiguientes tiene, en mi opinión, una sola explicación: el empleo precoz (intravenoso) empeora el pronóstico con aumento de las posibilidades de desarrollar falla de bomba y el empleo más tardío (vía oral) mejora el pronóstico al actuar favorablemente sobre el reinfarto y las arritmias ventriculares.

¿Qué sentido tiene, pues, recomendar hoy el uso de betabloqueantes intravenosos en la fase hiperaguda del infarto? La respuesta es sencilla: ninguno.

TERCER ACTO: FUTURO

Los cardiólogos hemos aprendido a partir de la medicina basada en la evidencia que las posibilidades que tenemos de mejorar el pronóstico de un paciente que ha sufrido un infarto agudo de miocardio pasan fundamentalmente por lograr abrir y mantener abierta la arteria responsable del evento. Así, los trombolíticos, la aspirina, la angioplastia coronaria, la heparina de bajo peso molecular y el clopidogrel, en distinta medida, son terapéuticas incontrovertiblemente exitosas y de aceptación universal. Pero también hemos aprendido que las intervenciones "metabólicas" en la fase aguda han fracasado inexorablemente. Así pasó con el magnesio, la solución de glucosainsulinapotasio, la adenosina, el cariporide, etc. El betabloqueante intravenoso se suma ahora a esta larga lista.

Sólo es esperable en el futuro una indicación más baja que la histórica de este tratamiento del IAM, lo cual implica que su uso prácticamente desaparecerá. Los casi 46.000 pacientes del estudio COMMIT son una carga demasiado pesada como para oponerse.

Durante muchos años, en lo personal indiqué el betabloqueante intravenoso, con la convicción de que la evidencia de aquella época lo avalaba. Hoy, con la nueva evidencia disponible, y con un dejo de nostalgia, debo reconocer que dicha terapéutica ha entrado definitivamente en el pasado de mi vida. Por culpa de la medicina basada en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981;304:801-7.
2. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. Lancet 1981;2:823-7.
3. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982;247:1707-14.
4. Mauro V, Charask A, Gitelman P, Salzberg S, Bruno C, Prieto N y col. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en

los últimos 14 años en la Argentina. Conductas terapéuticas. Rev Argent Cardiol 2001;69:591-601.
5. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986;2:57-66.
6. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6:199-226.
7. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
8. Hirschson Prado A, Trivi M, Tajer C, Charask A, Mauro V, Salvatti A y col. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera Encuesta Nacional SAC 1996. Rev Argent Cardiol 1998;66:63-72.
9. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-40.
10. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622-32.

Antagonista

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRE[MTSAC, 1]

INTRODUCCIÓN

Los bloqueantes betaadrenérgicos (BB) son drogas con acciones múltiples sobre el sistema cardiovascular. El bloqueo de los receptores ß-1 da por resultado enlentecimiento de la frecuencia cardíaca (FC), disminución de la contractilidad miocárdica y reducción de la tensión arterial sistémica (TAS). En el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-ST), estos efectos pueden ser beneficiosos a través de una disminución del trabajo cardíaco y, por lo tanto, de la demanda miocárdica de oxígeno. Además, los BB pueden reducir el riesgo de arritmias ventriculares que constituyen una causa importante de mortalidad luego del IAM.

Varios estudios han evaluado el efecto de los BB en pacientes con IAM-ST, aunque han sido sumamente heterogéneos en cuanto a los tratamientos asociados, así como al tipo, dosis y vía de administración de los BB. En el estudio ISIS-1, (1) el atenolol intravenoso (IV) y oral se asoció con una reducción significativa de la mortalidad a los 7 días. En el estudio MIAMI, (2) el metoprolol produjo una reducción de la mortalidad a los 15 días similar a la observada en ISIS-1. Sin embargo, ambos estudios se realizaron antes de la era de la reperfusión, que constituye actualmente el tratamiento inicial de elección en los pacientes con IAM-ST.

Los estudios posteriores realizados en pacientes que recibieron fibrinolíticos arrojaron resultados contradictorios, de manera que en algunos (3) se observó reducción del reinfarto y de la isquemia recurrente y, en aquellos tratados muy precozmente (dentro de las 2 horas), disminución de la mortalidad, mientras que otros no demostraron beneficios con la administración IV precoz. (4, 5)

En este contexto, la publicación del estudio COMMIT/CCS-2 (6) reactualizó la polémica sobre la utilidad de los BB IV en el IAM-ST y, probablemente, sus conclusiones tendrán un fuerte impacto, tanto sobre las guías emanadas de las sociedades científicas como sobre la consideración de la comunidad cardiológica en general. Es así como en los párrafos siguientes trataré de fundamentar mi opinión en cuanto a que, a pesar de las nuevas evidencias recién comentadas, los BB IV ***continúan teniendo indicación*** en un grupo de pacientes seleccionados con IAM-ST.

MARCO CONCEPTUAL: PRESERVACIÓN DEL MIOCARDIO ISQUÉMICO (CARDIOPROTECCIÓN). ESTUDIOS EXPERIMENTALES Y CLÍNICOS

Desde el punto de vista fisiopatológico, el mecanismo de acción de los BB resultaría beneficioso en las primeras horas del IAM. Esto incluye una reducción de la FC y de la contractilidad, con la consiguiente disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, lo cual llevaría a una reducción de la progresión de la necrosis, con preservación de las estructuras mitocondriales, así como estabilización de la microvasculatura y la membrana celular. (7) Por otro lado, en algunos estudios experimentales, los BB redujeron el tamaño del infarto cuando se asociaban con la reperfusión. (8)

Desde el punto de vista clínico, en el estudio MILIS, el propranolol no produjo reducción del tamaño del infarto, aunque su administración fue demasiado tardía (promedio de 8,5 horas desde el comienzo de los síntomas) como para lograr efectos beneficiosos. (9) Sin embargo, cuando se administraron precozmente, los BB han reducido el tamaño del IAM, aun en estudios de la era pretrombolítica.

Yusuf y colaboradores (10) estudiaron 475 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución, que fueron asignados a recibir atenolol IV y luego oral durante 10 días o a grupo control, a una media de 5 ho-

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología
[1] Jefe de Cardiología, Sanatorio Franchín
Director Médico de IMECC (Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular)

ras del comienzo de los síntomas. El atenolol redujo en un tercio la liberación de enzimas cardíacas y logró preservar las ondas R, con disminución de la presencia de arritmias ventriculares en las primeras 24 horas. La mayor precocidad del tratamiento podría explicar los resultados positivos en contraste con el estudio MILIS.

Por otro lado, el International Cooperative Study Group evaluó 144 pacientes ingresados por IAM dentro de las 4 horas del comienzo de los síntomas. (11) Se administró timolol IV a una media de 3,4 horas de evolución, que se continuó luego por vía oral durante la internación. Se observó una reducción del 30% de la liberación acumulativa de CK, menor aparición de onda Q, reducción más rápida del supradesnivel del ST y disminución del dolor.

En resumen, existe un marco conceptual de probado efecto "cardioprotector" con la administración de BB IV en forma precoz, consistente en una reducción del tamaño del infarto y preservación del miocardio isquémico remanente, que podría constituir un sustrato fisiopatológico favorable como coadyuvante de la terapéutica de reperfusión.

IMPACTO CLÍNICO DEL USO DE BETABLOQUEANTES: ESTUDIOS ALEATORIZADOS ANTES DE LA "ERA" DE LA REPERFUSIÓN Y DURANTE ELLA

Era pretrombolítica

Varios estudios investigaron el impacto de la utilización precoz de BB IV sobre la evolución clínica, en cuanto a sus efectos sobre la mortalidad y el reinfarto. Hjalmarson y colaboradores (12) comunicaron que el metoprolol IV seguido de vía oral redujo la mortalidad en forma significativa en 1.395 pacientes con IAM (5,7% *versus* 8,9%, $p < 0,003$). En el estudio MIAMI, (2) más de 5.700 pacientes con IAM fueron aleatorizados a recibir placebo o metoprolol IV seguido de vía oral. Los resultados mostraron una reducción no significativa de la mortalidad con el BB (4,3% *versus* 4,9%).

En un metaanálisis sobre 27.536 pacientes, publicado en 1985, Yusuf y colaboradores (13) demostraron que el agregado de BB durante el primer día del IAM produjo una disminución relativa de la mortalidad del 14% (4,3% *versus* 3,7%). Estos resultados renovaron el interés por el tema y llevaron a la realización del estudio ISIS-1, (1) el de mayores dimensiones de la era pretrombolítica.

En este estudio, 16.027 pacientes con sospecha de IAM dentro de las 12 horas del comienzo de los síntomas fueron asignados a recibir atenolol IV seguido por vía oral o control; se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 7 días del 15% (4,3% *versus* 3,7%, $p < 0,02$) con un beneficio absoluto de 6 vidas salvadas cada 1.000 pacientes tratados. Es importante mencionar que el efecto se debió principalmente a una reducción de la incidencia de ruptura cardíaca, que fue evidente al final del primer día y sostenida hasta el año de evolución.

Era trombolítica

En los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico, los BB IV disminuyen la incidencia de reinfarto no fatal y de isquemia recurrente. (14) Además, pueden reducir la mortalidad si se administran muy precozmente (dos horas) luego del comienzo de los síntomas. (14) En el estudio TIMI-II, en el que todos los pacientes recibieron rTpa por vía IV, los aleatorizados a metoprolol 15 mg IV seguido por vía oral demostraron una reducción significativa del reinfarto no fatal y de la isquemia recurrente. (3) En el grupo de pacientes tratados en forma precoz (dentro de las 2 horas), el metoprolol IV redujo el punto final compuesto de muerte o reinfarto no fatal.

Por otro lado, en el estudio TIMI-IIB, (4) de metoprolol IV en pacientes trombolizados con rTpa, aunque no hubo diferencia global de mortalidad, en los pacientes de bajo riesgo la mortalidad fue menor con BB IV (0% *versus* 2,8%; $p = 0,007$). Adicionalmente, la incidencia de reinfarto fue menor en el grupo de tratamiento inmediato (2,7% *versus* 5,1%; $p = 0,002$).

Dado que una revisión sistemática reciente de la utilización precoz de BB en el IAM-ST no mostró reducción de la mortalidad, (15) se podría concluir que los resultados respecto de los efectos de los BB IV en los estudios publicados hasta 2004 han demostrado una reducción significativa del reinfarto y de la isquemia recurrente, mientras que subsistía hasta entonces la controversia respecto de su verdadero impacto en la mortalidad, así como sobre si existían subgrupos específicos que demostraran mayor beneficio.

¿Cuál es, en el contexto hasta aquí analizado, el contenido y la significación de las nuevas evidencias?

¿LAS NUEVAS EVIDENCIAS SON REALMENTE CONFLICTIVAS?

El estudio COMMIT/CCS-2

El estudio COMMIT/CCS-2 es un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño factorial 2×2, que evaluó en forma separada la eficacia y la seguridad del tratamiento precoz con BB (metoprolol IV seguido de oral) y con clopidogrel en pacientes con IAM-ST. (6) De hecho, es el único estudio clínico aleatorizado y controlado de grandes dimensiones de BB IV en la era trombolítica, por lo que el análisis detallado de su diseño, metodología, resultados y conclusiones constituiría la base racional para evaluar sus indicaciones en el IAM-ST.

Se incluyeron en él 45.852 pacientes que ingresaron con elevación del ST o BCRI dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas, siempre que el médico responsable no considerara que existía *clara indicación o contraindicación* para los BB. Los criterios de exclusión se basaron en el *"alto riesgo de efectos*

adversos con el tratamiento en estudio": hipotensión persistente (TAS < 100 mm Hg), bradicardia (< 50 lpm), bloqueo cardíaco y shock cardiogénico. A diferencia de los estudios previos, la insuficiencia cardíaca leve a moderada y el edema agudo de pulmón no constituyeron criterios de exclusión.

Los pacientes fueron asignados a metoprolol o placebo, 5 mg IV en 2-3 minutos, seguidos de una segunda inyección de 5 mg 2-3 minutos más tarde si la TAS era > 90 mm Hg y la FC > 50 lpm y luego una tercera dosis IV de 5 mg si se cumplían idénticas condiciones; luego de 15 minutos, se administraron 50 mg por vía oral cada 6 horas hasta el segundo día y se continuó con 200 mg por día hasta el alta.

Se evaluaron dos puntos finales primarios (PFP) preespecificados en la evolución: 1) PFP compuesto de muerte, reinfarto o paro cardíaco (incluida fibrilación ventricular –FV–) y 2) muerte de cualquier causa durante el período de tratamiento (hasta el alta o a los 28 días). Los puntos finales secundarios fueron reinfarto, FV, paro cardíaco y shock cardiogénico. Como análisis subsidiario se compararon los efectos del BB *versus* placebo sobre los PFP por día de evolución, así como la evolución en subgrupos preespecificados (edad, sexo, tiempo desde el comienzo de los síntomas, uso de fibrinolíticos, clase de Killip, TAS y FC). Dado que el metoprolol disminuyó el riesgo de reinfarto y de FV pero aumentó el de shock cardiogénico, se realizó el análisis de beneficio neto en forma retrospectiva. Además, se utilizaron algunas variables clínicas basales para categorizar a los pacientes en grupos de alto, mediano o bajo riesgo para shock cardiogénico.

Del análisis de los datos basales deben destacarse algunos que caracterizan adecuadamente el perfil de la población incluida:

1. El tiempo medio desde el comienzo de los síntomas fue de 10 horas, con sólo el 34% de los pacientes aleatorizados dentro de las 6 horas.
2. El 24% presentó IC al ingreso (Killip II-III).
3. Sólo el 31% presentó TAS ≥ 139 mm Hg.
4. La FC > 90 lpm se observó en el 29%.
5. Poco más de la mitad de los pacientes (54%) recibieron fibrinolíticos (68% de aquellos con < 12 horas y elevación del ST).

Un dato sorprendente es que de los pacientes aleatorizados a metoprolol IV, el 98,5% recibió la primera dosis y el 90,7% completó las tres dosis IV. Estas cifras contrastan claramente con los estudios previos, ninguno de los cuales superó el 50% de aplicación de BB IV.

Resultados. La incidencia de PFP compuesto fue similar para el grupo metoprolol y el grupo placebo (9,4% *versus* 9,9%, OR: 0,96, IC 95%: 0,9-1,01; p = 0,10), sin diferencias tampoco en la mortalidad (7,7% *versus* 7,8%, OR: 0,99, IC: 0,92-1,05; p = 0,69). La combinación de una reducción significativa de la muerte arrítmica (1,7% *versus* 2,2%, OR: 0,78, IC: 0,68-0,89; p = 0,0002) con un incremento significativo de la mortalidad por shock cardiogénico (2,2% *versus* 1,7%, OR: 1,29, IC: 1,13-1,47; p = 0,0002) produjo un efecto neutro sobre la mortalidad cardiovascular total. El metoprolol redujo en forma significativa la incidencia de reinfarto (2% *versus* 2,5%, OR: 0,82, IC: 0,72-0,92; p = 0,001).

Estos resultados deben interpretarse con cautela, en el contexto de la población incluida en el estudio, dado que cuando *"los datos basales se utilizaron para categorizar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de desarrollo de shock cardiogénico, se encontró una tendencia significativa (p = 0,007) hacia el efecto perjudicial con metoprolol en el grupo de alto riesgo (incremento de 24,8 muertes cada 1.000 pacientes tratados) frente a una tendencia hacia efecto beneficioso en los grupos de riesgo medio y bajo (reducción absoluta de 4,2 y 4,3 muertes cada 1.000 pacientes tratados, respectivamente)"*. (6)

Comentarios

Es evidente que los criterios de selección empleados en el estudio COMMIT constituyen una explicación fisiopatológica plausible de los efectos sobre la incidencia de shock cardiogénico y mortalidad por insuficiencia cardíaca grave. En primer lugar, se trata de una población que se presenta tardíamente respecto del comienzo de los síntomas, cuando es menos probable que se manifieste el efecto "cardioprotector" demostrado en otros estudios.

Por otro lado, uno de cada cuatro pacientes que recibió metoprolol IV tenía signos de IC moderada a grave (incluso edema agudo de pulmón), entidades clínicas que habitualmente contraindican el uso agudo precoz de BB IV. En este sentido, según la expresión de los autores, *"el objetivo del estudio fue evaluar el balance riesgo-beneficio de añadir metoprolol IV precoz y luego oral al tratamiento estándar actual* ***en un amplio rango de pacientes***", de manera que, obviamente, se incluyeron aquellos con alto riesgo de progresión de la IC y shock cardiogénico. En consecuencia, *"el balance global de riesgo-beneficio del tratamiento precoz con BB se correlacionó fuertemente con el riesgo basal de shock y fue particularmente desfavorable en los pacientes con alto riesgo de shock cardiogénico (Killip III o hipotensión al ingreso)"*.

Finalmente, los autores destacan que en un subgrupo de bajo riesgo, definido retrospectivamente y similar a la población del estudio MIAMI (Killip I, TAS > 105 mm Hg y FC > 65 lpm), el efecto global sobre muerte, reinfarto y paro cardíaco fue consistente con los resultados de los estudios previos. Unificando estos hallazgos con los de otros estudios, en 52.000 pacientes de bajo riesgo, el tratamiento inmediato con BB IV se asoció con una reducción moderada pero muy significativa de la mortalidad (4,8% *versus* 5,5%; p = 0,0006, Figura 1) y del reinfarto (Figura 2).

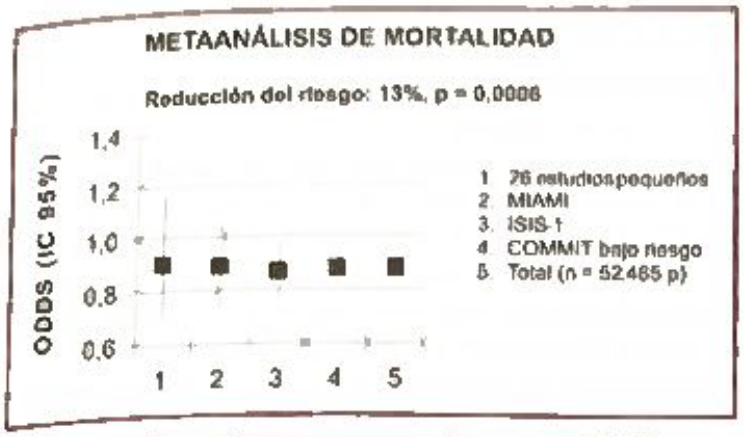


Fig. 1. Efecto de los BB IV sobre la mortalidad. ODDS (IC 95%): *Odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). (Adaptado de ref. 6.)

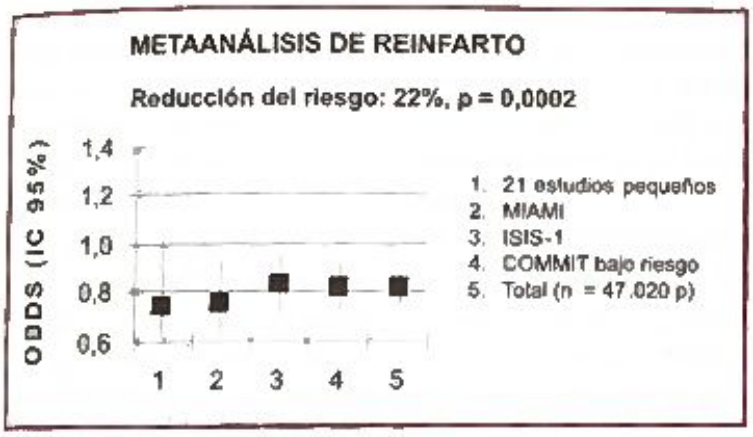


Fig. 2. Efecto de los BB IV sobre el reinfarto. ODDS (IC 95%): *Odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). (Adaptado de ref. 6.)

CONCLUSIONES

Es incuestionable que las "evidencias recientes" (resultados del estudio COMMIT) han producido un impacto en la comunidad cardiológica en cuanto a la revaluación de los efectos de los BB IV en el IAM-ST. Un análisis pormenorizado nos permite descubrir ciertas particularidades respecto de las características de la población, como su presentación tardía, la utilización de fibrinolíticos en sólo la mitad de los casos y la inclusión de pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave, en un intento por evaluar sus efectos en un amplio espectro de pacientes.

Probablemente, el verdadero significado del estudio COMMIT es que sus resultados demuestran, sin lugar a dudas, que los BB IV no deben utilizarse ***de rutina o en forma sistemática***, esencialmente en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca moderada a severa, mientras que parecen confirmar los hallazgos de ensayos de menores dimensiones de la era pretrombolítica, en cuanto a que resultan beneficiosos para reducir en forma significativa el reinfarto y, probablemente, disminuir la mortalidad en pacientes sin características de alto riesgo (pacientes con infartos no extensos, especialmente aquellos que se presentan con taquicardia y/o hipertensión sin signos de falla de bomba). (16)

BIBLIOGRAFÍA

1. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival collaborative Group. Lancet 1986;2:57-66.

2. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6:199-226.

3. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. N Engl J Med 1989; 320:618-27.

4. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. Circulation 1991;83:422-37.

5. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-40.

6. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622-32.

7. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? J Am Coll Cardiol 2004;44:276-86.

8. Hammerman H, Kloner RA, Briggs LL, Braunwald E. Enhancement of salvage of reperfused myocardium by early beta-adrenergic blockade (timolol). J Am Coll Cardiol 1984;3:1438-43.

9. Rude RE, Buja LM, Willerson JT. Propranolol in acute myocardial infarction: the MILIS experience. Am J Cardiol 1986;57: 38F-42F.

10. Yusuf S, Sleight P, Rossi P, Ramsdale D, Peto R, Furze L, et al. Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. Circulation 1983;67:I32-41.

11. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1984;310:9-15.

12. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. Lancet 1981;2:823-7.

13. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.

14. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719.

15. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730-7.

16. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. Síndromes Coronarios Agudos con Elevación del Segmento ST. Rev Argent Cardiol 2005; 73(Supl 3):45-62.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Ciertamente, comparto con el Dr. Pomés sus conceptos acerca de los beneficios que brindaría el betabloqueante intravenoso desde un punto de vista fisiopatológico. Ahora bien, ¿qué ocurre cuando la fisiopatología se da de bruces con un ensayo clínico de diseño inobjetable? ¿Debemos confiar en la lógica fisiopatológica o rendirnos ante la evidencia científica del estudio controlado?

Veamos algunos ejemplos. Desde el punto de vista fisiopatológico, nadie ha podido explicar con precisión por qué la aspirina reduce la mortalidad en el infarto agudo de miocardio y, sin embargo, todos la indicamos después del estudio ISIS-2.

Drogas como los bloqueantes cálcicos o el magnesio tienen fundamento fisiopatológico (y mucho se ha escrito al respecto) para ser útiles en el IAM. ¿Acaso alguien las emplea hoy luego de los distintos estudios aleatorizados que demostraron su inutilidad?

¿No son los antiarrítmicos del grupo Ic "excelentes borradores de arritmias"? Pero lamentablemente, el CAST demostró que aumentan la mortalidad pos-IAM.

¿Significa esto que debemos desechar el conocimiento fisiopatológico? Decidida y absolutamente no. Sería imposible una medicina de ese tipo. Los ensayos clínicos derivan del conocimiento fisiopatológico previo, pero rechazar la evidencia que ellos brindan basándonos en la fisiopatología conocida es, en mi opinión, un error.

La fisiopatología de las enfermedades no sólo es apasionante y nos permite entenderlas mejor, sino que es, por esencia, cambiante en relación con nuestra capacidad de aprehenderla. ¡Alguna vez creímos que el trombo intracoronario no era la causa del infarto de miocardio, sino su consecuencia!

Creo efectivamente que los betabloqueantes reducen el reinfarto y la muerte arrítmica, pero no los intravenosos, sino los orales, por las razones que ya expuse en el texto.

Finalmente, siempre es posible que alguien se beneficie con una terapéutica determinada, pero puede ser complicado identificarlo. ¿Serán los hiperreactivos (ciertamente un grupo pequeño) los que merezcan ser tratados con betabloqueantes intravenosos? Quizás sí, quizás no. Nadie realizará un ensayo clínico para saberlo.

Pero esto no me resulta preocupante. Sí me preocupa, por ejemplo, que sigamos demorando el tratamiento de un IAM. Pero ésa es otra historia, o tal vez otra controversia.

Dr. Alfredo Piombo

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

¿Controversias o coincidencias?

Primer acto: Pasado

Me satisface comprobar que algunas conclusiones del Dr. Piombo tienen puntos de coincidencia con las mías:

1. El estudio ISIS-1 demostró una reducción significativa de la mortalidad con la utilización de BB IV.
2. En el análisis conjunto *"de más de 27.000 pacientes en 28 estudios de intervención precoz con BB IV en el IAM se demostró una reducción significativa del 13% en la mortalidad global"*.

En opinión de mi colega, *"estos resultados alentaron el uso de BB IV en la fase hiperaguda del IAM"* del que fue, *"en lo personal, un ferviente defensor"*. No podría adherir tan concluyentemente al mismo entusiasmo porque, desde entonces, recuerdo mi cuestionamiento al diseño de los estudios, dado que la vía IV no se comparaba con la administración precoz por vía oral, sino con el tratamiento a partir del final de la primera semana. Esencialmente, entonces, en el escenario del "pasado" estamos más cerca de las coincidencias que de la controversia.

Segundo acto: Presente

Dado que la controversia radica en discutir las nuevas evidencias, es en el escenario del presente donde nuestras divergencias son más aparentes, puntualmente en la interpretación del estudio COMMIT. En este sentido, me parece importante revaluar cuidadosamente el metaanálisis realizado por los autores en pacientes de bajo riesgo, en el que agruparon los datos de 26 ensayos aleatorizados de pequeñas dimensiones y de los estudios MIAMI, ISIS-1 y el subgrupo de bajo riesgo del COMMIT (Figuras 1 y 2). En este grupo de pacientes se demostró ***"una reducción moderada pero altamente significativa de la mortalidad"***, (6) de manera que los autores concluyen que ***"los efectos globales sobre muerte, reinfarto y paro cardíaco fueron generalmente consistentes con los resultados de los estudios previos, que involucraron, fundamentalmente, pacientes de bajo riesgo"***. (6)

Tercer acto: Futuro

Coincido nuevamente con el Dr. Piombo en que el impacto de los resultados del estudio COMMIT en la comunidad cardiológica probablemente reduzca aún más la indicación de BB IV en el IAM, pero esencialmente, en mi opinión, por una interpretación global de sus conclusiones, más que por el análisis riguroso que he tratado de desarrollar desde mi punto de vista. Creo que la implicación es clínicamente relevante, dado que el subgrupo de bajo riesgo constituye la mayor parte de pacientes con IAM que tratamos en nuestra práctica diaria, y la obtención de un beneficio, aunque modesto, podría representar un efecto epidemiológicamente importante, siempre que un cardiólogo entrenado sea capaz de evitar la administración de BB IV en las situaciones en las que están claramente contraindicados.

Dr. Horacio Pomés Iparraguirre