

VI. BETABLOQUEANTES EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON Y SIN ELEVACIÓN ST

E. López de Sá

Introducción

La base fisiopatológica de la cardiopatía isquémica es la pérdida del equilibrio entre las necesidades y el aporte de oxígeno al músculo cardíaco. Entre los determinantes del consumo de oxígeno miocárdico, el factor hemodinámico más importante es la tensión de pared, establecida por el producto de la presión sistólica y el volumen del ventrículo izquierdo. La frecuencia cardíaca interviene como otro de los factores del consumo de oxígeno miocárdico con un nivel tan importante o más que la tensión parietal, ya que además de actuar sobre los requerimientos de oxígeno, interactúa también en el aporte de sangre al miocardio con la mayor o menor duración de la diástole. Probablemente la contractilidad es otro factor mucho menos importante, con un papel difícilmente predecible sobre todo cuando se producen cambios en el tamaño del corazón al alterarse significativamente la tensión parietal. Todos los factores mencionados se ven claramente influenciados por la actividad del sistema nervioso simpático. El ejercicio, eleva el tono simpático y conduce a un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión arterial. En el otro extremo de la ecuación de la isquemia miocárdica se encuentra el aporte de sangre al músculo cardíaco a través del flujo coronario. La circulación coronaria se autorregula según los requerimientos del corazón, pero esta autorregulación se encuentra alterada en presencia de aterosclerosis coronaria. En la búsqueda de fármacos antianginosos, el premio Nobel Sir James Black, investigó el efecto de los betabloqueantes en la angina de pecho estable, siendo la primera aplicación clínica de este grupo farmacológico¹. En la angina de esfuerzo estable, resulta fácil de comprender que dado que la sintomatología se desencadena con el aumento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio, los fármacos capaces de disminuir los requerimientos metabólicos del miocardio serán efectivos en el control de los síntomas. Sin embargo, en el síndrome coronario agudo el factor desencadenante primordial es la reducción del flujo coronario y el efecto sobre esta situación clínica puede

resultar menos efectivo. En el presente capítulo se revisa la evidencia existente sobre el efecto de los betabloqueantes en el seno del síndrome coronario agudo.

Bases fisiológicas para su empleo

Aunque, los betabloqueantes estaban destinados inicialmente para el tratamiento de la angina de pecho de esfuerzo sintomática, muy precozmente quedó claro que probablemente tenían mucho que ofrecer como terapia en otras formas de cardiopatía isquémica, especialmente en el síndrome coronario agudo o como terapia para la prevención de nuevos episodios isquémicos durante la recuperación de un evento agudo. Además del efecto antiisquémico de los betabloqueantes, estos fármacos poseen un importante efecto antiarrítmico. Las arritmias malignas y la muerte súbita constituyen la principal causa de muerte en el síndrome coronario agudo en sus primeras horas de evolución, especialmente en el medio extrahospitalario², pero también de forma importante en los meses siguientes al alta³. En la fase precoz de infarto agudo miocardio, las concentraciones de noradrenalina plasmática y de adrenalina se incrementan, lo que refleja una mayor actividad de todo el sistema nervioso simpático. Durante la isquemia miocárdica además de la descarga de catecolaminas, se produce una excesiva concentración de las mismas especialmente en el miocardio isquémico, produciéndose además una mayor sensibilidad a los estímulos adrenérgicos de los miocitos isquémicos. En el infarto no complicado, su excreción sistémica probablemente está inducida en gran medida por el dolor y la ansiedad, pero pueden ser también potenciadas por una cierta caída del gasto cardíaco o la presión arterial. Esta liberación sistémica se acompaña también de la liberación local por exocitosis de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón. En ocasiones, en cuadros con presencia de complicaciones por infartos extensos se alcanzan niveles de noradrenalina extracelular entre 100-1.000 veces

mayores que las concentraciones plasmáticas normales dentro de los 30 minutos siguientes al inicio de la isquemia (Fig. 1)⁴. Concentraciones de esta magnitud son capaces de producir por sí mismas necrosis miocárdica, incluso en un corazón no isquémico, y puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la fibrilación ventricular o en un agravamiento del cuadro. Este es el principal motivo por el cual se ha pensado que estos fármacos podrían ejercer efectos beneficiosos especialmente con la administración muy precoz en el síndrome coronario agudo.

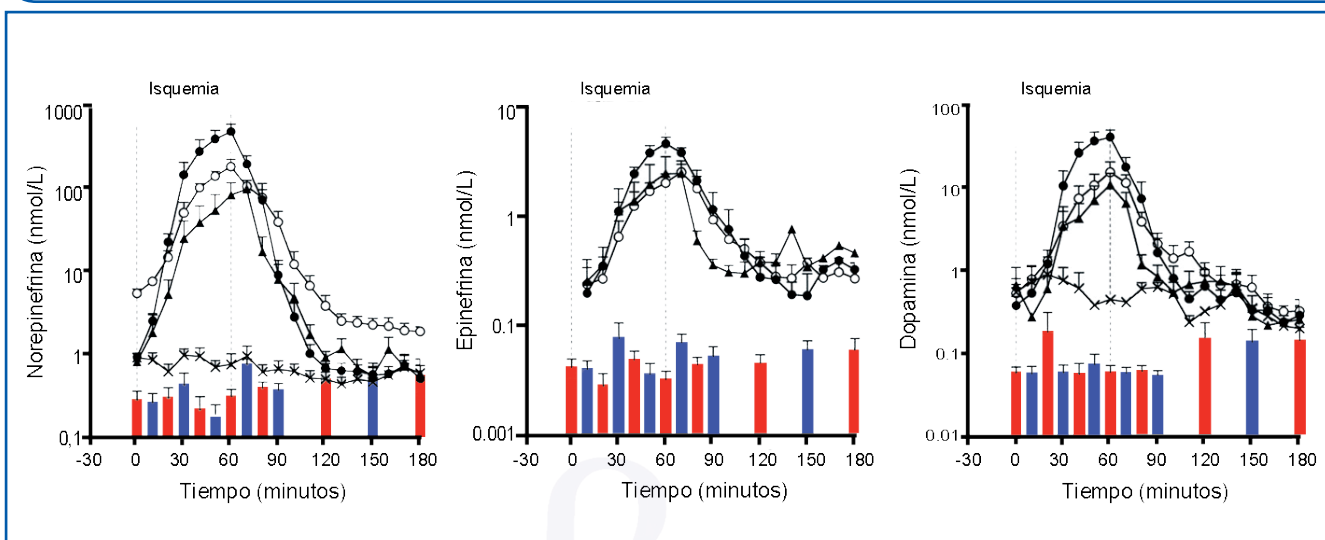
Existen otros posibles beneficios del tratamiento farmacológico con betabloqueantes en el síndrome coronario agudo. Ya desde etapas iniciales se ha podido ver que en gran medida la hiperagregabilidad plaquetaria que existe en la cardiopatía isquémica puede verse corregida, al menos en parte, con el tratamiento betabloqueante⁵. Sin embargo, no ha sido posible documentar ningún efecto antiagregante de estos agentes en sujetos sanos⁶. Por su efecto antihipertensivo se ha sugerido que los bloqueantes beta-adrenérgicos pudieran tener un efecto antiaterogénico aunque, por el contrario, su efecto adverso sobre la glucemia y su perfil lipídico pudiera contrarrestarlo. En un análisis 4 estudios de progresión de la aterosclerosis coronaria, se estudió el posible papel de los betabloqueantes sobre la progresión de la aterosclerosis⁷. En este análisis sobre 1.515 pacientes con enfermedad coronaria en los que se realizaron estudios evolutivos de ecografía intracoronaria separada entre 18 y 24 meses de seguimiento, se analizó la progresión según el nivel de LDL y el tratamiento

concomitante con betabloqueantes. El análisis demostró un efecto de entretimiento de la progresión de la aterosclerosis en los pacientes tratados con betabloqueantes (Fig. 2).

Evidencias clínicas de beneficio

Existe un acuerdo general de que el tratamiento con ciertos betabloqueantes ejerce un efecto beneficioso cuando son empleados después de un síndrome coronario agudo en pacientes sin contraindicaciones⁸⁻¹⁰. Numerosos ensayos clínicos han estudiado el efecto de estos fármacos, especialmente en el seno del infarto agudo de miocardio, incluyendo más de 75.000 pacientes desde su descubrimiento. Los ensayos clínicos realizados durante las cuatro últimas décadas, varían en cuanto al agente, momento y vía de administración, duración del tratamiento, y aunque globalmente la percepción es que ejercen un beneficio con su administración, persisten dudas en diferentes aspectos tales como: 1) ¿Cuándo es el momento óptimo para iniciar la terapia? 2) ¿Cuánto tiempo debe de mantenerse? 3) ¿Existe beneficio si se inicia más allá de la fase aguda? 4) ¿Son todos los betabloqueantes iguales? 5) ¿Existen grupos con mayor beneficio? Con los datos existentes es posible contestar alguna de estas preguntas. Los datos acerca del inicio de los betabloqueantes en la fase crónica de la cardiopatía isquémica después del episodio agudo se discuten en otro capítulo de esta obra.

Figura 1. Evolución temporal de los cambios en las concentraciones de las diferentes catecolaminas durante la isquemia y la reperfusión experimental in vivo con ligadura de la arteria descendente anterior (DA) en comparación con el territorio no isquémico de la arteria circunfleja (CX). Los datos se presentan para el líquido miocárdico intersticial en territorio de la DA en ausencia (●) o presencia (○) de bloqueo de la captación neuronal, y en de la CX en ausencia de bloqueo de captación neuronal (X), y las concentraciones en plasma arterial (barras) y en seno coronario (▲).



Adaptado de Lameris TW⁴

1. Efectos a largo plazo

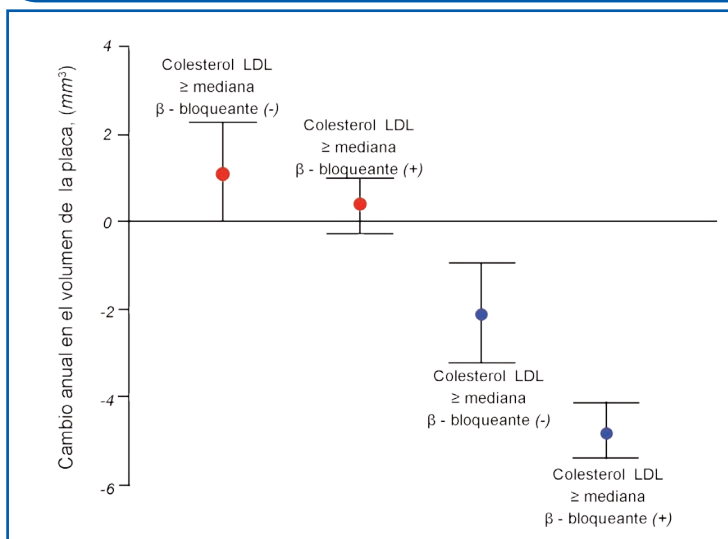
Existen numerosos estudios que han analizado el efecto de los betabloqueantes a largo plazo después del infarto. Varios estudios, especialmente los realizados en la etapa pre-trombolítica, de forma aislada, han demostrado un efecto beneficioso significativo, entre ellos los más significativos han sido *The Norwegian Multicenter Study*¹¹ y el *Betablocker Heart Attack Trial*¹² (Fig. 3). En un metanálisis de Freemantle *et al.*¹³ se analizó el efecto del tratamiento beta-bloqueante durante más de seis meses después del infarto en los 31 ensayos clínicos existentes en el momento de su realización. Se pudo observar que el grupo de pacientes asignados a tratamiento con betabloqueantes presentaron una reducción significativa anual de 1,2 muertes por cada 100 pacientes tratados, es decir, se requiere tratar a 84 pacientes durante un año para evitar una muerte. Además por cada 107 pacientes que reciben tratamiento betabloqueante durante un año se evitó un reinfarcto no fatal. Por este motivo desde la década de los 80s se reconoce que existe una indicación absoluta de administración rutinaria de betabloqueantes en ausencia de contraindicaciones en los pacientes que han sufrido un infarcto de miocardio.

2. Efectos a corto plazo

En un metanálisis realizado hace más de dos décadas se encontraron 51 ensayos clínicos a corto plazo incluyendo un total de 29.260 pacientes donde se estudiaba de forma controlada el efecto de los betabloqueantes¹³. La mayoría de ellos son trabajos realizados en un pequeño número de pacientes con infarcto agudo de miocardio, que tuvieron lugar previamente a la generalización del tratamiento de reperfusión, tratamiento con aspirina y administración rutinaria de estatinas en esta entidad. Los estudios también son muy heterogéneos en cuanto al tipo de betabloqueante, dosis, y momento de inicio del tratamiento, aunque en todos los incluidos en este metanálisis el inicio del fármaco fue hospitalario. El seguimiento de los estudios incluidos en este metanálisis también es desigual y oscila entre 3 días y un año. El análisis combinado de los 51 estudios encontró que el tratamiento con betabloqueantes a corto plazo producía una reducción no significativa del 4% de la mortalidad por cualquier causa. Ninguno de los estudios incluidos en este metanálisis, de forma aislada, demostró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa. Solamente el estudio ISIS-1¹⁴, que corresponde al estudio más grande incluido en el mismo (n= 16.027 pacientes con sospecha de infarcto agudo de miocardio), encontró una

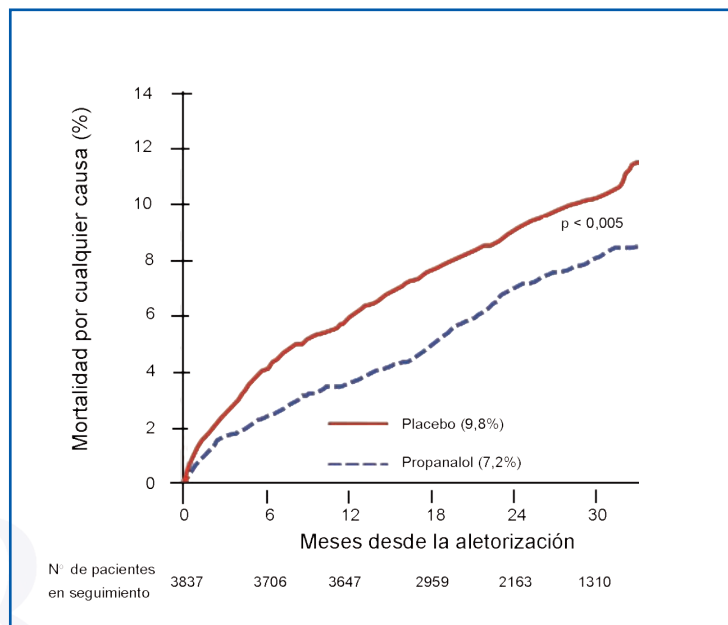
reducción significativa de la mortalidad cardiovascular a los 7 días en los pacientes tratados con atenolol. El mecanismo por el que el atenolol reducía la mortalidad cardiovascular en este ensayo fue especialmente por una reducción

Figura 2. Tasas anuales de crecimiento de la placa de ateroma en el análisis de 4 estudios con ecografía intracoronaria según el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el tratamiento con betabloqueantes. La mediana de las LDL fue de 86 mg / dl. El signo (+) significa que los pacientes estaban recibiendo betabloqueadores y el signo (-) significa que los pacientes no estaban recibiendo tratamiento con betabloqueantes.



Adaptado de Sipahi *et al* ⁷

Figura 3. Curvas de mortalidad para los grupos que recibieron propranolol y placebo en el *Betablocker Heart Attack Trial*



Adaptado de ¹²

de la incidencia de rotura cardiaca¹⁵. En el estudio ISIS-1, también se pudo poner de manifiesto que en el grupo de pacientes asignados a tratamiento con atenolol existió un incremento significativo de desarrollo de insuficiencia cardiaca. Posteriormente a este metanálisis solo destaca un ensayo clínico, el COMMIT-CC2¹⁶, donde se aleatorizaron 45.852 pacientes con infarto agudo de miocardio a recibir metoprolol o placebo durante 28 días de seguimiento. En este estudio tampoco pudo demostrarse un efecto beneficioso sobre la mortalidad por cualquier causa, ni sobre el objetivo combinado de muerte, reinfarto o paro cardiaco.

3. Efectos de la administración precoz

La falta de beneficio a corto plazo pudiera ser debida en parte a la heterogeneidad de los estudios especialmente en cuanto al momento de inicio de la terapia. Si un tratamiento es efectivo, generalmente, lo es más cuanto más precozmente sea instaurado. Sin embargo, los posibles efectos beneficiosos de la administración precoz pudieran verse atenuados por sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos en pacientes con síndrome coronario agudo, que pudieran incrementar las posibilidades de desarrollar shock cardiogénico o insuficiencia cardiaca. Este riesgo pudiera ser incluso mayor durante las primeras horas de evolución de la isquemia miocárdica, cuando el gasto cardíaco está disminuido por el aturdimiento miocárdico, antes de la reperfusión. También la administración muy precoz indiscriminada pudiera ser perjudicial si no se ha excluido la ausencia de cardiopatías preexistente no conocida (isquémica, hipertensiva o valvular). Desde etapas iniciales de la aplicación clínica de los betabloqueantes hasta nuestros días se han realizado 18 ensayos clínicos aleatorizados que han intentado determinar el efecto de la administración de betabloqueantes en las primeras 24 horas de evolución de los síntomas en el síndrome coronario agudo tanto de forma oral como intravenosa entre el año 1.966 el 2.009¹⁷. También estos estudios han sido heterogéneos especialmente en cuanto al número de enfermos incluidos oscilando entre 4.318 y 45.852 enfermos¹⁶, aunque en general han sido bastante homogéneos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión. La mayor parte de los estudios realizados son pequeños y solamente seis de ellos incluyeron a más de 500 pacientes (Norris *et al.*¹⁹, MIA-MI²⁰, Salathia *et al.*²¹, ISIS-1¹⁴, TIMI-IIB²², y COMMIT¹⁶). En el análisis combinado de los 18 ensayos clínicos, estudiando un total de 72.249 pacientes, el riesgo relativo (RR) de mortalidad hospitalaria fue igual entre el grupo de intervención y el grupo control (RR = 0,95; intervalo de confianza del 95% = 0,90 a 1,01), no observándose ningún beneficio con la terapia precoz con betabloqueantes. En otro metanálisis donde se analizan exclusivamente los 13 ensayos clínicos calificados como de alta calidad, tampoco se encontró una reducción significativa de la mortalidad a las 6 semanas²³. Curiosamente cuando se consideran solamente los 15 ensayos clínicos realizados previamente

a la era de la reperfusión y a la administración rutinaria de aspirina, que incluyeron un total de 24.769 pacientes, los resultados son diferentes, se puede observar un beneficio precoz con la administración, en las primeras 24 horas, de betabloqueantes con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria de un 13,5% (RR = 0,86; intervalo de confianza del 95% = 0,77 a 0,97). Por el contrario, cuando se analizan solamente los tres estudios que han sido realizados en la era de la reperfusión, el estudio de van de Werf *et al.*²⁴, el TIMI-IIB²² y el COMMIT¹⁶ incluyendo casi 50.000 pacientes, no se observa beneficio con la administración precoz de betabloqueantes (RR = 0,98; intervalo de confianza del 95% = 0,93 a 1,05). El estudio COMMIT, que es el más reciente (2005) y el más grande, no sólo no mostró ningún beneficio con la utilización precoz de betabloqueantes, si no que además tuvo un poder estadístico suficiente para poder detectar de forma significativa ($p < 0,0001$) un aumento en la frecuencia de shock cardiogénico. Además es necesario tener en cuenta que en todos los estudios, a excepción del TIMI-IIB, los pacientes asignados a no recibir tratamiento precoz con betabloqueantes tampoco los recibieron durante toda la fase hospitalaria del estudio. En dos de los tres ensayos clínicos realizados en la era de la reperfusión se incluyeron exclusivamente pacientes con elevación del segmento ST y en el estudio COMMIT, más del 90% de los enfermos corresponden a este grupo de presentación clínica. En estos estudios se ha sugerido que pudiera haber un efecto beneficioso si se analizan exclusivamente los pacientes de bajo riesgo y se contempla exclusivamente la administración intravenosa precoz, consiguiéndose una reducción precoz del 13% de la mortalidad total, del 22% en la tasa de reinfartos, y de 15% en la tasa de fibrilación ventricular o parada cardiaca¹⁶, aunque en ninguno de los estudios incluidos en este análisis contempló la comparación entre un inicio muy precoz y un inicio no tan precoz con el paciente en situación estable. El único ensayo clínico específicamente diseñado para evaluar los posibles beneficios de la administración precoz con betabloqueantes versus el inicio tardío en pacientes tratados con fibrinólisis es el estudio TIMI-IIB²². Entre los 1.434 sujetos incluidos, 720 fueron asignados al azar al tratamiento inmediato (menos de 6 horas del inicio de los síntomas) con metoprolol, mientras que 714 fueron asignados al inicio del tratamiento con el mismo fármaco después del sexto día. El objetivo primario fue comparar los efectos de la terapia con betabloqueantes administrados inmediatamente y frente a la administración diferida en la fracción de eyección ventricular izquierda medida por ventriculografía isotópica en reposo antes del alta hospitalaria, aunque también se analizaron como objetivos secundarios objetivos clínicos. En cuanto a la fracción de eyección ventricular promedio al alta hospitalaria, esta fue similar en ambos grupos, al igual que la fracción de eyección en el seguimiento. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad o el reinfarto al año de seguimiento o la combinación

de ambos. Sin embargo, alguno de los resultados secundarios, han servido para sustentar la recomendación de que los betabloqueantes deben iniciarse lo más precozmente posible si no existen contraindicaciones; entre estos resultados cabe destacar una reducción significativa de la incidencia de dolor torácico antes del sexto día, o una reducción significativa en la tasa de los reinfaros a las 6 semanas, aunque estas diferencias desaparecieron al año de seguimiento. En un análisis del estudio TIMI-IIIB en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento trombolítico dentro de las primeras 2 horas de inicio de los síntomas presentaron una reducción significativa de la combinación de muerte o reinfaros a las 6 semanas en los pacientes asignados a metoprolol precoz, mientras que en aquellos que recibieron la trombolisis entre las 2 y 4 horas no se observó ningún beneficio²⁵. Por otra parte, existe cierta evidencia de que la administración concomitante de betabloqueantes en conjunción con el tratamiento trombolítico puede reducir la tasa de ictus hemorrágico^{22,26}.

Parece claro por tanto que la evidencia clínica apoya el empleo rutinario a largo plazo de los betabloqueantes en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, con importantes beneficios en términos de reducción de la mortalidad y la morbilidad, a pesar de que la evidencia que lo sustenta se basa en una época antigua, donde no se reperfundía a los pacientes, no se revascularizaban, no se administraban rutinariamente antiagregantes, estatinas, ni inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, no parece necesario un empleo muy precoz, ya que parece razonable que su empleo se inicie en pacientes con estabilidad clínica, y los datos no apoyan el empleo rutinario intravenoso, al menos en nuestros días. La evidencia científica también indica que a menos que sean mantenidos a largo plazo, no se observan beneficios significativos. Por otra parte existen datos que apoyan que su beneficio se extiende más allá de los 6 años si es mantenida la administración²⁷.

Beneficios según el tipo de betabloqueante

Según ha sido explicado en otro capítulo, el efecto farmacológico de los diferentes betabloqueantes difieren en sus efectos sobre los 3 receptores adrenérgicos (β_1 , β_2 , y α) y en la duración de su efecto (Tabla 1). Los bloqueadores betacardioselectivos preferentemente inhiben los receptores β_1 que se encuentran principalmente en el miocardio. Los betabloqueantes no cardioselectivos también inhiben los receptores β_2 , que se encuentran en el músculo liso, en los pulmones, los vasos sanguíneos y otros órganos.

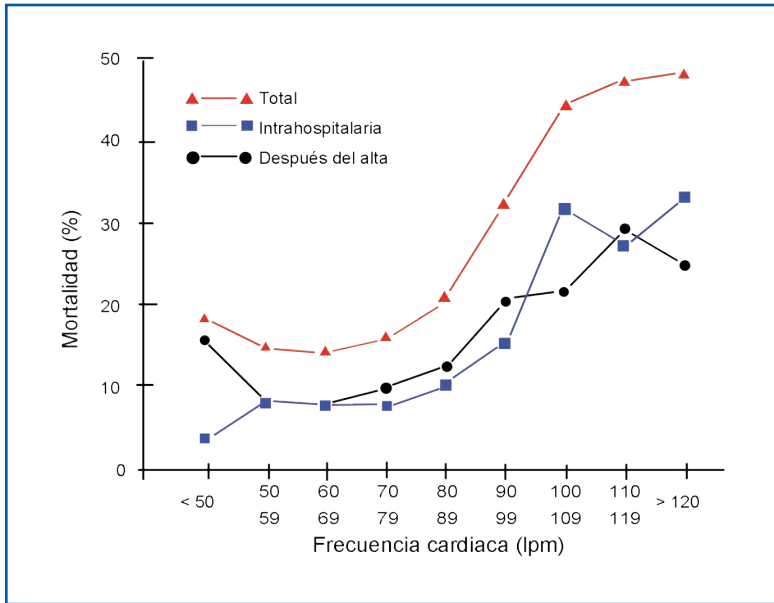
TABLA 1. Selectividad de los diferentes betabloqueantes

Fármaco	Cardioselectividad	Efecto intrínseco simpaticomimético	Alfa-bloqueante
Acebutolol	Sí	Sí	No
Atenolol	Sí	No	No
Betaxolol	Sí	No	No
Bisoprolol	Sí	No	No
Carteolol	No	Sí	No
Carvedilol	No	No	Sí
Labetalol	No	No	Sí
Metoprolol	Sí	No	No
Nadolol	No	No	No
Nebidolol	Sí	No	No
Penbutolol	No	Sí	No
Pindolol	No	Sí	No
Propranolol	No	No	No
Timolol	No	No	No

Los betabloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca actúan como agonistas adrenérgicos parciales y su finalidad es que tengan menos efecto sobre la bradicardia y broncoconstricción que otros bloqueadores beta. Por último, carvedilol y labetalol bloquean también los receptores adrenérgicos α y reducen las resistencias vasculares periféricas más que otros bloqueadores beta. Por lo tanto su efecto beneficioso puede ser diferente.

El manejo del síndrome coronario agudo en sus etapas iniciales se ha basado en la monitorización para la detección y tratamiento precoz de arritmias y el reposo físico y mental para reducir el consumo de oxígeno miocárdico basado en conseguir una reducción de la frecuencia cardiaca y la presión arterial esencialmente. Numerosos registros y datos de diferentes ensayos clínicos han puesto de manifiesto que una frecuencia cardiaca elevada durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo o después del alta es un predictor independiente de una mayor mortalidad. Se ha discutido si la taquicardia en sí misma es la que ocasiona un mayor número de complicaciones o es consecuencia de un mayor tamaño del infarto y su asociación con un mayor o menor grado de insuficiencia cardiaca. El mecanismo por el que los betabloqueantes producen beneficio en el síndrome coronario agudo se ha considerado que es debido a su efecto antiisquémico, al reducir la frecuencia cardiaca y la presión arterial y a su efecto antiarrítmico. Varios estudios han intentado determinar cual es el principal mecanismo del beneficio. En un estudio muy representativo de Hjalmarson y cols²⁸, demostraron sobre 1.807 pacientes con infarto agudo de miocardio, que la frecuencia cardiaca resultó ser uno de los predictores más potentes de mortalidad tanto al ingreso como después del alta (Fig. 4).

Figura 4. Relación de la frecuencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio con el pronóstico



Adaptado de Hjalmarson et al²⁸

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentaban frecuencias más elevadas, pero curiosamente esta capacidad predictora de mal pronóstico resultaba mucho más evidente en los pacientes que no desarrollaron insuficiencia cardiaca durante el ingreso. Por otra parte, su relación con el pronóstico fue similar en los pacientes tratados o no con betabloqueantes si se tenía en cuenta el nivel de frecuencia cardiaca. Esto demuestra que la frecuencia cardiaca puede ser no sólo reflejo de una función cardiaca deprimida sino también de otros factores de mal pronóstico. Con la finalidad de intentar determinar si el efecto beneficioso de los betabloqueantes depende de la reducción de frecuencia cardiaca o de otros efectos de este grupo farmacológico, Kjekshus y cols²⁹ examinaron 11 ensayos aleatorios, controlados con placebo, de empleo de betabloqueantes en el infarto agudo de miocardio que incluyeron 16.000 pacientes donde fue analizada la frecuencia cardiaca. En este análisis se encontró una asociación significativa entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la reducción de la mortalidad (Fig. 5). En el estudio noruego con timolol³⁰, el tratamiento con timolol se asoció con una reducción de 41,6% de la mortalidad, pero la mortalidad para una determinada frecuencia cardiaca fue similar en los grupos tratados con placebo o timolol. Lo que ha sugerido que el principal beneficio de los betabloqueantes es debido al efecto cronotrópico negativo. Por el contrario, el estudio APSI (*Acebutolol Prévention et de l'Secondaire Miocardio patología*) realizado en pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo sugiere que el tratamiento con dosis bajas de con acebutolol produce una gran reducción en la mor-

talidad a pesar de sólo producir un efecto pequeño en la reducción de la frecuencia cardiaca³¹. En un análisis de 17 ensayos aleatorios controlados (14 con betabloqueantes y 3 con antagonistas del calcio) donde se han documentado los cambios en la frecuencia cardiaca en reposo³², se encontró también una relación estadísticamente significativa entre la reducción de la frecuencia cardiaca en reposo y el beneficio clínico incluyendo la reducción en la muerte cardiaca ($p < 0,001$), muerte por todas las causas ($p = 0,008$), muerte súbita ($p = 0,015$), y la recurrencia de infarto de miocardio no fatal ($p = 0,024$). Con cada reducción de la frecuencia cardiaca de 10 lpm se pudo calcular que se producía una reducción el riesgo relativo de muerte cardiaca en un 30%, sin probar un efecto específico de la clase de fármaco en el beneficio. Sin embargo, los antagonistas del calcio, se desaconsejan en como tratamiento rutinario en el seno del infarto agudo, basado específicamente en el efecto deletéreo sobre los pacientes con infarto de miocardio asociado a insuficiencia cardiaca. Por este motivo y por

el hecho de que aisladamente solo han ofrecido beneficio significativo los estudios que han utilizado propranolol, metropolol, timolol, atenolol y carvedilol se desaconseja el empleo en esta situación de los betabloqueantes con efecto intrínseco simpaticomimético. En un futuro próximo, posiblemente pueda aclararse si los β -bloqueantes ejercen o no un efecto beneficioso independientemente de la reducción de la frecuencia cardiaca en el seno del infarto de miocardio. El estudio PACE-AMI³³, es un ensayo clínico aleatorio controlado, que estudia si el tratamiento con betabloqueantes asociado a la implantación de marcapasos es superior a la no administración de betabloqueantes sin marcapasos después de un infarto de miocardio, en pacientes con contraindicaciones para betabloqueantes por frecuencia cardiaca baja o que han desarrollado bradicardia sintomática debida al empleo de betabloqueantes.

Subgrupos de mayor beneficio

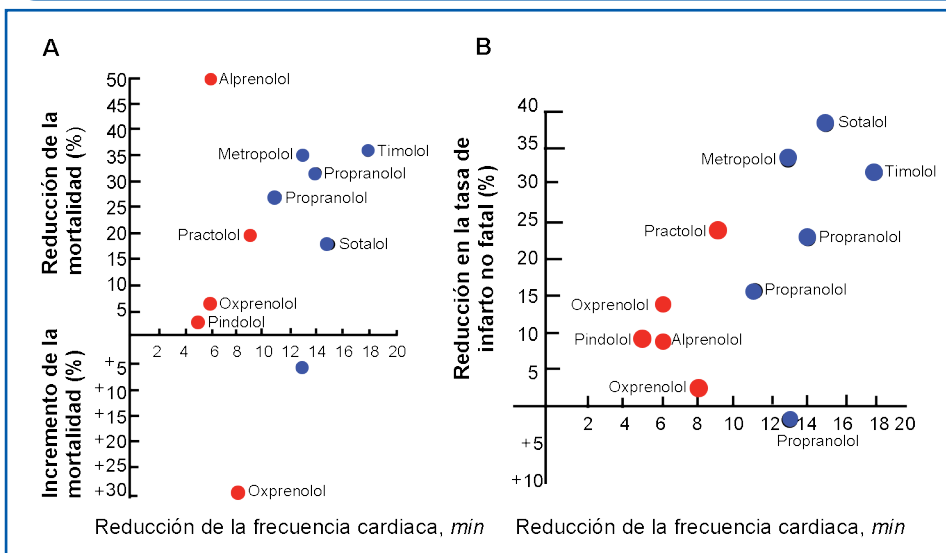
Los efectos beneficiosos de los betabloqueantes sobre el resultado a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio se demostraron antes de la introducción de la trombolisis y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antes del uso generalizado de aspirina. Por lo general, los pacientes reclutados para estos ensayos fueron de bajo riesgo, muy pocos presentaban insuficiencia cardiaca y en ninguno de los ensayos se comunicaron determinaciones de la función ventricular izquierda. Un análisis post-hoc del estudio COMMIT-CCS2 se sugiere

que aunque el análisis de la población global del estudio, la administración precoz de metoprolol no produjo beneficio a corto plazo, si se consideraban los pacientes sin signos de insuficiencia cardíaca existía una reducción de la mortalidad¹⁶. No obstante, en un análisis minucioso de la mayoría de los estudios, se pone de manifiesto el concepto también presente en otras terapéuticas de que el mayor beneficio se obtiene en

los pacientes de mayor riesgo. Tal como ya se ha mencionado anteriormente, un criterio de selección son aquellos pacientes que presentan taquicardia sinusal. Otro de los subgrupos de pacientes estudiados específicamente son aquellos que desarrollan insuficiencia cardíaca post infarto, por la demostración del efecto beneficioso de los betabloqueantes en el manejo de la insuficiencia cardíaca. En el estudio CAPRICORN³⁴ se investigó

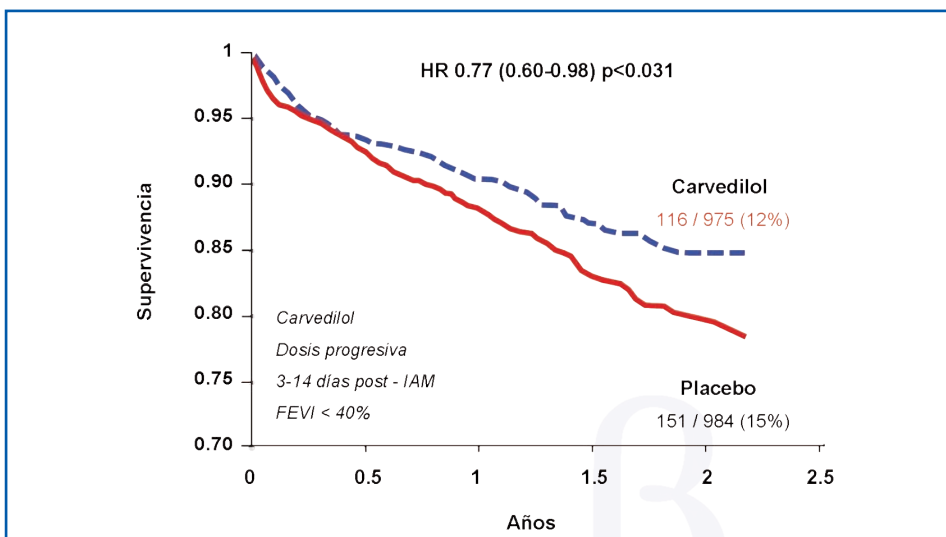
la eficacia a largo plazo de carvedilol sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio tratados según la evidencia actual basada en la práctica, que incluía una exigencia del protocolo de tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, además de reperfusión aspirina y estatinas si estaban indicadas en pacientes clínicamente estables. En el CAPRICORN se incluyeron 1.959 pacientes con un infarto agudo de miocardio demostrado y una fracción de eyección ventricular izquierda de $\leq 40\%$, que fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con carvedilol 6,25 mg o un placebo idéntico. El fármaco del estudio se aumentó progresivamente hasta un máximo de 25 mg dos veces al día durante las siguientes 4 a 6 semanas y con un seguimiento medio de 15 meses. Carvedilol redujo la morbilidad significativamente en un 23%, y origen cardiovascular en un 25%, los infartos de miocardio no fatales también se redujeron de forma significativa en un 41% (Fig. 6). Curiosamente en los ensayos clásicos donde se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque existen pocos datos sobre la función ventricular de los pacientes, también se pone de manifiesto que los pacientes con peor función ventricular muestran mayor beneficio el tratamiento betabloqueante. En el *Beta Blocker Heart Attack Trial*, los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva antes de la aleatorización experimentaron una disminución en la mortalidad total del 27% en comparación con el 25% para aquellos sin historia de insuficiencia cardíaca congestiva, y

Figura 5. Importancia del efecto sobre la frecuencia cardíaca de los diferentes betabloqueantes con (●) o sin (●) efecto intrínseco simpaticomimético en el infarto agudo de miocardio en diferentes ensayos de intervención en la mortalidad (A) o re-infarto no fatal (B)



Adaptado de Kjekshus JK²⁹

Figura 6. Resultados del ensayo clínico CAPRICORN, donde se estudió el efecto de la administración de Carvedilol en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular izquierda



Adaptado de Dargie HJ³⁴

mientras que el propranolol redujo la aparición de muerte súbita en un 47% en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, solamente se produjo una reducción del 13% en aquellos sin historia de insuficiencia cardiaca congestiva³⁵.

Como la mayoría de los ensayos clínicos que han estudiado el empleo de betabloqueante se han basado en estudiar el efecto en infartos de miocardio con elevación del segmento ST, podría hacer pensar que su utilidad es menor en el infarto sin Onda-Q. En el *Cooperative Cardiovascular Project*³⁶, donde se profundizó sobre los tratamientos de 201.752 pacientes con infarto de miocardio, se observó que un total del 34% de los pacientes recibieron betabloqueantes la mortalidad se redujo un 40% en pacientes con infarto con Onda-Q y en igual proporción el los infartos sin Onda-Q en el modelo ajustado a los diferentes factores de mal pronóstico. En cuanto a la angina inestable, existen muy pocos estudios aleatorizados, convincentes sobre su utilidad. Sin embargo, basados en los hallazgos en el infarto agudo de miocardio unido al hecho de que se comparte la misma fisiopatología también se recomiendan. A pesar que la diabetes constituye un factor de mal pronóstico después del infarto, su empleo entre los diabéticos ha sido controvertido debido a la reducción de la sensibilidad a los síntomas de hipoglucemia, la interferencia con la liberación de insulina, y la inhibición de la glucogenólisis. Además, el tratamiento con betabloqueantes a largo plazo parece alterar la tolerancia a la glucosa lo que podría acelerar la aterosclerosis en este subgrupo de pacientes. En una cohorte 2.024 pacientes con infarto agudo de miocardio, incluyendo 340 diabéticos, se examinó la supervivencia según el tratamiento betabloqueante y la presencia o no de diabetes. La mortalidad a un año después del alta fue del 17% para los diabéticos en comparación con un 10% de los no diabéticos ($p < 0.001$)³⁷. Sin embargo, los diabéticos dados de alta bajo tratamiento con betabloqueantes tuvieron una mortalidad al año de sólo el 10%, en comparación con el 23% de los diabéticos no tratados betabloqueantes. En los no diabéticos, las tasas de mortalidad fue del 7% y 13% para los que tomaban y no tomaban betabloqueantes, respectivamente. Seguramente existe un cierto sesgo de selección para los pacientes que recibieron terapia con betabloqueantes, pero parece que el efecto beneficioso es similar en los diabéticos que en los no diabéticos pero al tratarse de pacientes de mayor riesgo, el beneficio neto es mayor.

Conclusiones

Está claro que los betabloqueantes producen un beneficio en los pacientes con síndrome coronario agudo sin contraindicaciones. El beneficio se obtiene con la terapia a largo plazo y posiblemente deban instaurarse lo más precozmente posible, cuando el paciente esté hemodinámicamente estable. En nuestros días, con las pautas de prevención secundaria habituales no parece que la admi-

nistración intravenosa muy precoz añada ningún beneficio. En cuanto a la elección del betabloqueante, deben de elegirse aquellos que no tengan un efecto intrínseco simpático mimético. Los pacientes que parecen beneficiarse más de la terapia con estos fármacos son aquellos con taquicardia, con disfunción ventricular y los diabéticos.

Bibliografía

1. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A New Adrenergic Betareceptor Antagonist. *Lancet*. 1964; 1(7342): 1080-1.
2. Pantridge JF, Webb SW, Adgey AA. Arrhythmias in the first hours of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1981; 23(4): 265-78.
3. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984; 69(2): 250-8.
4. Lameris TW, de Zeeuw S, Alberts G, Boomsma F, Duncker DJ, Verdouw PD, et al. Time course and mechanism of myocardial catecholamine release during transient ischemia in vivo. *Circulation*. 2000; 101(22): 2645-50.
5. Frishman WH, Weksler B, Christodoulou JP, Smithen C, Killip T. Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation*. 1974; 50(5): 887-96.
6. Barradas MA, Mikhailidis DP. Lack of significant effect of therapeutic propranolol on measurable platelet function in healthy subjects. *J Clin Pathol*. 1990; 43(3): 263.
7. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, Nicholls SJ, Schoenhagen P, Hu B, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med*. 2007; 147(1): 10-8.
8. Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(2): 277-
9. van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(23): 2909-45.
10. López-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004; 25(15): 1341-62.
11. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981; 304(14): 801-7.

12. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982; 247(12): 1707-14.
13. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318(7200): 1730-7.
14. 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(8498): 57-66.
15. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 1(8591): 921-3.
16. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9497): 1622-32.
17. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med*. 2010; 17(1): 1-10.
18. Norris RM, Clarke ED, Sannel NL, Smith WM, Williams B. Protective effect of propranolol in threatened myocardial infarction. *Lancet*. 1978; 2(8096): 907-9.
19. Norris RM, Barnaby PF, Brown MA, Geary GG, Clarke ED, Logan RL, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet*. 1984; 2(8408): 883-6.
20. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985; 6(3): 199-226.
21. Salathia KS, Barber JM, McIlmoyle EL, Nicholas J, Evans AE, Elwood JH, et al. Very early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1985; 6(3): 190-8.
22. 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(2): 422-37.
23. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2008; 10(3): 215-23.
24. van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(2): 407-16.
25. 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(10): 618-27.
26. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol*. 2000; 85(3): 294-8.
27. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985; 313(17): 1055-8.
28. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 65(9): 547-53.
29. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol*. 1986; 57(12): 43F-9F.
30. Gundersen T, Grottnum P, Pedersen T, Kjekshus JK. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol*. 1986; 58(1): 20-4.
31. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol*. 1990; 66(3): 251-60.
32. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2007; 28(24): 3012-9.
33. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Greenland P, Rosenberg Y, et al. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy: the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J*. 2008; 155(3): 455-64.
34. z. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9266): 1385-90.
35. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986; 73(3): 503-10.
36. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(8): 489-97.
37. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J, Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1990; 11(1): 43-50.