

# Prevención secundaria en el paciente postinfarto

## Prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca

Javier Marino\*

### Introducción

Durante los últimos años, los procedimientos destinados a una revascularización precoz (fibrinolíticos y angioplastia primaria), una vez producido el infarto agudo de miocardio (IAM), han modificado la evolución natural de la insuficiencia cardíaca (IC). Sin embargo, entender los mecanismos fisiopatológicos que van desde la injuria inicial hasta el desarrollo de disfunción ventricular e IC resulta de suma utilidad para poder aplicar el mejor tratamiento en cada etapa de la enfermedad.

### Rol de las estatinas en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca

La hipótesis de que las estatinas podrían influir en forma favorable en pacientes con IC de origen isquémico tiene su principal sustento en una reducción de nuevos eventos coronarios, que promuevan un aumento en la morbilidad y la mortalidad en esta población. El estudio SOLVD mostró que nuevos eventos coronarios tienen un particular poder para aumentar la hospitalización por IC, a más del doble en un año, de 8,6 a 20,5 % (RR 2,1). Resultados similares se observaron en el estudio 4S (*Scandinavian Simvastatina Survival Study*)<sup>1</sup>, donde el 52% de los pacientes que desarrollaron IC presentaron IAM post randomización, mientras que los que no desarrollaron IC, sólo el 16% presentó infarto. Si bien los grandes ensayos de prevención secundaria excluyeron a pacientes con IC, el estudio CARE mostró en 706 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 40%, la misma reducción de eventos coronarios respecto a los que tenían una FEVI por encima del 40%<sup>2</sup>.

\* Médico cardiólogo especialista en Insuficiencia Cardíaca. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Javier Marino  
Billinghurst 684.  
1174 - Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.  
E-mail: jmarino@intramed.net

Trabajo recibido: 27/03/2007  
Trabajo aprobado: 30/04/2007

Sumado al efecto de estabilizar la placa por parte de las estatinas, se describe un efecto beneficioso sobre la función ventricular, probablemente vinculado a la disminución de la disfunción endotelial, y del monto de isquemia miocárdica.

Se describen acciones beneficiosas intrínsecas de las estatinas<sup>3</sup>, más allá de su rol antiisquémico, que podrían influir en el retraso de la progresión de la enfermedad:

*La función del miocito se ve comprometida ante la presencia de altas concentraciones de colesterol, afectando la producción de energía y la contractilidad.*

Las estatinas han demostrado inducir la neoformación de vasos ante la presencia de isquemia, de manera similar al factor de crecimiento endotelial.

Existe una *regulación en menos (down-regulation) de los receptores ATI* en la célula vascular lisa, asociado al uso de estatinas. Estos receptores juegan un rol determinante en la progresión de la IC, como se demuestra al utilizar drogas bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Estudios no controlados describen un efecto restaurador de la disfunción autonómica asociado con el uso de estas drogas con disminución de la actividad simpática y aumento del tono parasimpático.

Finalmente, se plantea una acción antiinflamatoria ligada a las estatinas determinada por una reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con IC.

En un análisis retrospectivo sobre 551 pacientes con IC, Horwich y col. analizaron el impacto del uso de estatinas en pacientes de etiología isquémica y no isquémica<sup>4</sup>.

El beneficio sobre la sobrevida al año se observó en ambos grupos de pacientes tratados con estatinas respecto a los no tratados, siendo del 81% vs 63% en los de origen isquémico y del 91% vs 72% en los de origen no isquémicos. Luego de efectuar el análisis de sobrevida ajustado por factores demográficos y por los marcadores pronósticos clásicos de la IC, el riesgo de muerte fue significativamente inferior en los pacientes tratados con estatinas en ambos grupos.

### Mecanismos vinculados con la progresión de la disfunción ventricular

Una vez producido el daño inicial, dos factores van a ser determinantes en la progresión de la enfermedad: el tamaño

del infarto y la respuesta neurohormonal desencadenada por la caída del gasto cardíaco (GC).

La progresiva dilatación ventricular junto a la activación del sistema neurohormonal serán determinantes en la evolución del paciente con IC, mientras que el tratamiento farmacológico que atenúe la progresión de estos dos procesos mejorará los síntomas y el pronóstico de la enfermedad.

La mejor comprensión sobre la fisiopatología de la IC ha dado lugar al reconocimiento de la activación neurohumoral como uno de los mecanismos que una vez desencadenado contribuye a la progresión de la enfermedad. Las drogas que inhiben su actividad disminuyen la mortalidad y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

El organismo responde a la caída del GC a través de la activación de mecanismos neuroendócrinos y renales, con el objetivo de mantener la homeostasis circulatoria. Entre éstos, se incluyen: la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA<sup>5</sup> (Figura 1).

### Rol de sistema nervioso simpático

Desde hace ya varias décadas, se ha confirmado la presencia de niveles aumentados de norepinefrina en plasma en pacientes con IC post IAM no tratados. Este incremento, tanto en reposo como en esfuerzo, sugiere un aumento de la actividad de las terminales adrenérgicas como expresión de incremento de la actividad simpática.

Esta activación del sistema adrenérgico es directamente proporcional al grado de severidad de la disfunción ventricular y se correlaciona con una disminución en la sobrevida del paciente<sup>6</sup>.

Una vez producido el IAM, la activación del sistema se encuentra regulada por receptores de estiramiento arteriales que normalmente envían señales al sistema nervioso central inhibiendo dos sistemas vasoconstrictores: *el sistema*

*nervioso simpático y la liberación de vasopresina por la hipófisis.* Cuando esta acción inhibitoria de los receptores arteriales disminuye, por ejemplo por caída de la tensión arterial, se libera la acción del sistema adrenérgico y de la hormona antidiurética. Esta activación logra en una primera etapa corregir los cambios hemodinámicos a través del incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, el volumen intravascular y de las resistencias arteriales. Normalmente, el aumento de la presión arterial y del volumen intravascular activa a los barorreceptores arteriales y auriculares, los que envían señales inhibitorias al sistema nervioso central para disminuir la descarga simpática. En pacientes con IC, esta capacidad de los barorreceptores para regular la activación neurohumoral se encuentra marcadamente deprimida. La causa de la desensibilización de los barorreceptores no es del todo clara, pero sí su consecuencia: el incremento de las concentraciones de catecolaminas circulantes y de su acción crónica sobre el sistema cardiovascular. Además del estímulo vasoconstrictor, se produce un exceso de catecolaminas circulantes que estimulan al miocardio que a lo largo del tiempo, mostrándolo por lo tanto incapaz de responder a dicho estímulo<sup>7</sup>.

Esta disminución en el estímulo adrenérgico se explicaría en parte por un efecto directo de las catecolaminas sobre el músculo cardíaco, y por otro indirecto.

El efecto directo estaría mediado por:

- Principalmente a través de los receptores beta 1, produciéndose una alteración de las concentraciones de calcio intracelular, cuya sobrecarga conduce a la necrosis celular. Se describe una regulación en menos (*down-regulation*) de los receptores beta adrenérgicos, a partir de lo cual, los pacientes con IC presentan una menor respuesta al estímulo de las catecolaminas, generando un incremento constante en la actividad simpática sobre el miocardio, que no logra alcanzar los objetivos hemodinámicos de dicha estimula-

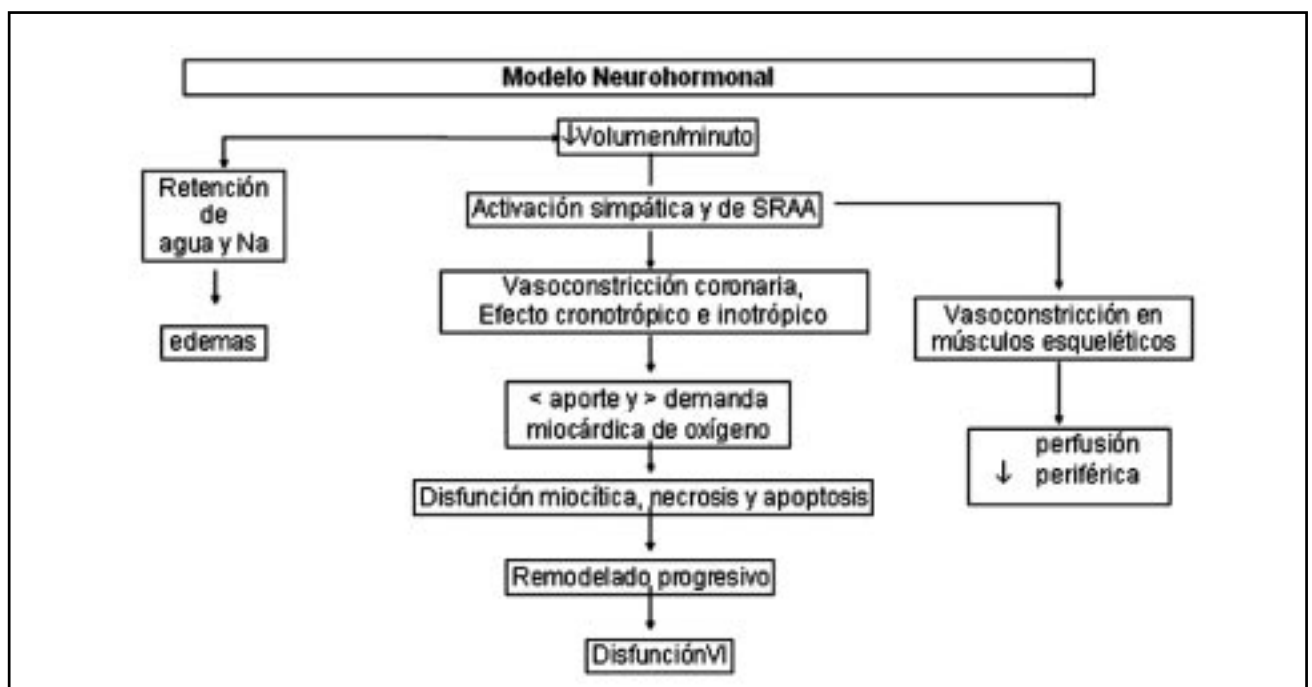
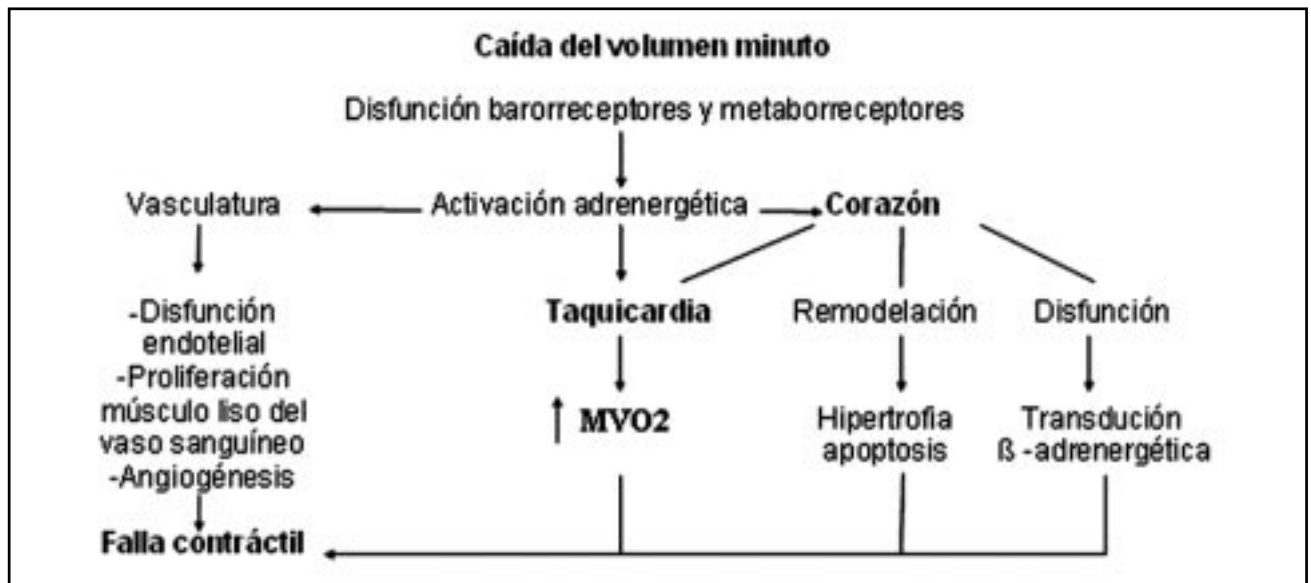


Figura 1. Activación neurohumoral y mecanismos de progresión de la IC. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona



**Figura 2.** Efectos de la activación adrenérgica sobre la progresión de la IC. MVO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno miocárdico.

ción.

- Desacople de los receptores beta 1 y beta 2 con alteración en la eficiencia de la transmisión de la señal.
- Desacople entre la relajación y contracción por heterogeneidad de la activación simpática en distintas áreas del miocardio (Figura 2).

El *efecto indirecto* de la activación simpática incluye:

- Aumento del consumo miocárdico de oxígeno producido por la elevación de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la contractilidad.
- Vasoconstricción coronaria que conduce a la isquemia.
- Estimulación de la hipertrofia del miocito, resultando en una alteración en la relación capilar-miocito.
- Estimulación de la activación del SRAA con el consiguiente efecto tóxico de la angiotensina II.
- Inducción de arritmias cardíacas por automatismo anormal, actividad gatillada (aumento de la entrada de calcio a la célula) y reentrada (por contigüidad de zonas con propiedades electrofisiológicas diferentes).

### Rol de sistema renina angiotensina aldosterona

Se ha observado una elevación de la actividad de renina en plasma en los estadios iniciales de la IC post infarto. Existen distintos mecanismos a partir de los cuales se activa el sistema. Una caída en el GC con amenaza del flujo plasmático renal y la presión de perfusión arterial genera la liberación de renina del aparato yuxtglomerular. Por otro lado, los cambios en la concentración de sodio afectan a la mácula densa del riñón, aumentando la liberación de renina; en tanto que el estímulo simpático modifica su umbral de liberación, vía por la cual el estímulo adrenérgico incrementa su actividad. A su vez, ésta promueve el aumento de las concentraciones de angiotensina II, la cual actúa sobre la arteriola eferente del glomérulo, incrementando la presión de filtración como potente vasoconstrictor arteriolar y estimulando el centro de la sed. Además como ya mencionamos,

estimula la activación de factores de crecimiento e interviene en el proceso de hipertrofia miocárdica<sup>8,9</sup>.

Los niveles de renina se encuentran elevados en la etapa inicial de la IC hasta que, por mecanismos de retroalimentación, una vez corregida la caída del GC los niveles descienden, permaneciendo bajos o normales en pacientes con IC de grado leve. En pacientes con IC severa, la actividad del SRAA se encuentra elevada dado que su inhibición por vía de la liberación del factor natriurético atrial disminuye y el estímulo simpático exagera su activación.

El aumento de la actividad del sistema renina angiotensina estimula la liberación desde la médula adrenal de aldosterona, principal mineralocorticoide del organismo que produce retención de sodio y agua a través del riñón. La activación de esta hormona, en el corto plazo, es en respuesta a la contracción de volumen, pero con la evolución de la IC la hormona mantiene elevados sus niveles y contribuye a la progresión de la enfermedad a través de distintos mecanismos<sup>10,11</sup>.

Dentro de sus efectos deletéreos en pacientes con IC se destacan:

- Pérdida de sodio y magnesio, que contribuyen a la génesis de arritmias.
- Inducción de isquemia miocárdica a través del aumento de la actividad simpática, produciendo aumento del tono coronario y del consumo de oxígeno. Otro mecanismo postulado es la estimulación de hipertrofia miocárdica.
- Estimulación de fibrosis miocárdica, mediada por las síntesis de ARN mensajero que induce a la formación de colágeno en ambos ventrículos. Este proceso contribuye al remodelado, dilatación y deterioro progresivo en la función ventricular.

Entender algunos de los mecanismos involucrados desde el comienzo de la injuria cardíaca pasando por el remodelado, dilatación y progresión a la IC, nos permite comprender la utilidad de las intervenciones farmacológicas que pueden retrasar o inhibir la progresión de dichos procesos.

Los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) han

demostrado suma utilidad en retrasar la progresión de este proceso con un significativo impacto en la supervivencia de estos pacientes. El principal beneficio aportado por este grupo de drogas se pone en marcha a través del bloqueo de la actividad del SRAA, bloqueando la conversión de angiotensina I en angiotensina II, inhibiendo la degradación de bradiquininas y disminuyendo la activación simpática, mecanismos que como mencionamos contribuyen a la progresión de la enfermedad.

### **Hipertrofia y remodelado del ventrículo izquierdo**

Ha sido extensamente documentado el desarrollo de hipertrofia y remodelado de la célula miocárdica en respuesta a una injuria cardíaca.

Los mecanismos vinculados al desarrollo de hipertrofia del miocito, en respuesta al IAM, son complejos y obedecen en parte a señales neurohumorales que activan factores de crecimiento que finalmente estimularán la formación de nuevos sarcómeros.

El estímulo de neurohormonas como la angiotensina II, aldosterona y las catecolaminas entre otras, genera un cambio en las propiedades del miocito, el que adquiere características fetales, haciéndolo vulnerable a nuevos estímulos y conduciendo al músculo cardíaco a un deterioro progresivo de su contractilidad<sup>12</sup>.

Entre los principales cambios se destacan: alteraciones en los miofilamentos, cambios metabólicos que lo conducen a la hipoxia, trastornos en el transporte enzimático del retículo sarcoplásmico junto a un aumento del factor natriurético atrial, todas éstas son características del corazón fetal.

Este proceso de hipertrofia surge en una primera etapa como un mecanismo adaptativo del miocardio remanente al área del IAM; pero posteriormente, se convierte en deletéreo para la función ventricular y contribuye a la progresión de la IC. La prevención y tratamiento de los estímulos que conducen a la hipertrofia del miocito serán las mejores estrategias para evitar su desarrollo. Las drogas destinadas a inhibir o disminuir la activación neurohumoral (IECA, beta bloqueantes y espirolactona) han sido los más eficaces en demostrar reversión o detención en el proceso de hipertrofia ventricular.

Podríamos entender como remodelado ventricular a los cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón, luego de sufrir un infarto, asociados con cambios en la expresión genética, molecular e intersticial del miocardio<sup>13</sup>.

Su principal componente es el miocito, pero intervienen además en este proceso el intersticio, el tejido colágeno y la circulación coronaria. Luego del evento coronario agudo, este proceso comienza a las pocas horas, para continuar en forma progresiva a lo largo del tiempo. Su evolución dependerá de factores como el tamaño del infarto, la persistencia del estímulo isquémico, la activación neurohumoral, el genotipo, así como las intervenciones farmacológicas que se apliquen. Dentro de la secuencia de alteraciones en el músculo cardíaco se describen: estiramiento del miocito, adelgazamiento de la pared, expansión y extensión del área

del infarto, inflamación y reabsorción del tejido necrótico, expansión continua del área del IAM, dilatación y cambio en la esfericidad del ventrículo izquierdo, hipertrofia progresiva, pérdida de miocitos y excesiva acumulación de colágeno en el intersticio<sup>14</sup>.

Luego de producido el IAM, se produce una cicatriz de tejido colágeno segmentaria, que reemplaza el tejido miocárdico del área infartada y que se diferencia de la fibrosis generalizada que se va a desarrollar posteriormente sobre el intersticio del resto del miocardio no infartado. Este segundo proceso de fibrosis responde a mecanismos complejos y no del todo aclarados; pero probablemente, sea el resultado de reiterados estímulos isquémicos. Se postula que a través de la presencia de radicales libres se activa la enzima colagenasa que actúa degradando las fibras de colágeno, que es reemplazado por fibrosis intersticial; no como respuesta a reparación, sino como mecanismo que contribuye al remodelado y dilatación ventricular. A estas alteraciones se les suma el desarreglo entre las células miocárdicas como consecuencia de la pérdida de la arquitectura de la red colágena, lo que contribuye a la progresiva disminución en la fuerza contráctil, remodelado y dilatación ventricular con la consiguiente disminución del GC y mayor estimulación del sistema neurohumoral, lo que perpetúa dichas alteraciones.

Por distintos mecanismos actuando sobre la activación neurohumoral los beta bloqueantes, los IECA y la espirolactona intervienen retrasando e incluso revirtiendo dicho proceso de remodelado ventricular.

Los procesos de hipertrofia y remodelado ventricular con dilatación y pérdida progresiva de capacidad contráctil pueden producirse en ausencia de síntomas por largos períodos de tiempo. La aparición de síntomas de IC habitualmente expresa el grado de severidad en la progresión de la enfermedad. Para poder evitar o retrasar la evolución de la disfunción ventricular a la IC, una vez producida la injuria, deberán pensarse en estos procesos que en forma silenciosa conducen a la IC, e intervenir en forma precoz con todo el arsenal terapéutico disponible.

### **Inhibidores de la enzima de conversión, bloqueantes de la angiotensina II y espirolactona en la progresión de la IC post IAM**

La utilidad de los IECA ha quedado demostrada en distintos estudios, utilizados en la disfunción ventricular o IC post infarto<sup>15-17</sup>. Dichos trabajos demostraron una reducción significativa de la mortalidad entre el 20 y 25% con el uso de estas drogas, junto a una disminución del remodelado ventricular expresado por una disminución de los volúmenes ventriculares y del desarrollo de hipertrofia compensadora. En el estudio SOLVD-Prevención que estudió a pacientes con disfunción ventricular izquierda severa asintomáticos, también se observó un retraso de la progresión de la IC expresada por una reducción del 36% del número de internaciones por IC junto a una disminución del remodelado ventricular<sup>18</sup>.

La administración en forma temprana luego de producida la

injurias cardíacas de un IECA y el consiguiente bloqueo de la actividad del SRAA, retrasa la progresión hacia la IC como ha sido demostrado desde fines de la década del '80. Los IECA han modificado el tratamiento de la IC, demostrando como a través de su efecto neurohumoral producen una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con IC moderada a severa (SOLVD tratamiento, CONSENSUS), siendo mayor el impacto cuanto mayor es la severidad de la IC. Sin embargo, su aplicación deberá instaurarse desde los estadios iniciales de la disfunción ventricular con el objetivo principal de retrasar la evolución natural de la enfermedad. En la misma línea, los bloqueantes de la angiotensina II han sido utilizados en distintas etapas de la evolución de la IC. Se planteó la hipótesis de que un bloqueo neurohumoral más completo, utilizando este tipo de drogas, podría brindar un beneficio adicional a los ya demostrados por los IECA y los beta bloqueantes en las distintas etapas de la evolución de la IC. En el estudio Valiant, se estudió un inhibidor de la angiotensina II, el valsartan, en pacientes post infarto con severa disfunción ventricular o IC. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos según recibieran la asociación de valsartan más captopril, captopril solo o sólo valsartan, luego de producido el IAM. Los resultados de este estudio no demostraron un beneficio adicional en la asociación de ambas drogas; en cambio, sí se evidenció el criterio de igualdad cuando se compararon los resultados entre los grupos captopril y valsartan<sup>19</sup>.

La espirolactona ha mostrado su beneficio en la reducción de la mortalidad en pacientes con IC avanzada, actuando también como droga que inhibe la activación del sistema neurohumoral. El estudio RALES comparó el efecto de dosis bajas de espirolactona (25 mg/día) contra placebo en pacientes con IC en clase funcional (CF) III-IV con tratamiento convencional para IC. Se observó una disminución significativa en la mortalidad del 30% para el grupo tratado, siendo la reducción por progresión de IC de un 36% y de 29% por muerte súbita. Un dato interesante a destacar fue que en el subgrupo de pacientes que recibieron beta bloqueantes (11%) se demostró el mayor beneficio, en cuanto a reducción en la mortalidad.

Dentro de los mecanismos de acción beneficiosos de la espirolactona en la IC, se postulan la inhibición de algunos de los efectos de la aldosterona como aumento de la actividad simpática, la inducción de arritmias, isquemia y fibrosis miocárdica<sup>20</sup>.

Tomando como argumentos los efectos de esta droga en el estudio RALES, se desarrolló el estudio EPHEBUS con un análogo de la espirolactona, la eplerenona, con el objetivo de evaluar su efecto en pacientes post IAM con IC y disfunción ventricular severa<sup>21</sup>. Se planteó la hipótesis basada en que el agregado de eplerenona en esta población, ya tratada con beta bloqueantes e IECA, podría contribuir al objetivo de retrasar los procesos de activación neurohumoral y remodelado ventricular en forma temprana. Se incluyeron 3319 pacientes en el grupo eplerenona y 3313 en el grupo placebo entre el día 3 y el día 14 post IAM. Los resultados de este estudio mostraron una reducción de la mortalidad del 15% del grupo tratado a 16 meses con una re-

ducción similar del 15% de muertes de origen cardiovascular. El grupo tratado con eplerenona presentó una reducción del 23% de internaciones por IC. Estos resultados sostienen la hipótesis de que el tratamiento precoz luego de producido el infarto, con drogas que bloquean la activación neurohumoral, reduce la progresión de la IC en el postinfarto.

## Efecto de los beta bloqueantes en el post IAM

El uso de beta bloqueantes en el IAM ha sido estudiado extensamente antes de la llegada de las terapias de reperfusión, basándose su utilidad en la capacidad para reducir el consumo máximo de oxígeno (disminución de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la contractilidad).

Entre los primeros trabajos de esta primera etapa, se encuentra el estudio ISIS1, donde se evaluó la administración de atenolol en forma inmediata luego de un IAM. Se observó una reducción significativa de la mortalidad y del reinfarto no fatal de un 15%, mientras que la profilaxis prolongada mostró una reducción adicional de un 20 a un 25%. La reducción de infarto no fatal y paro cardíaco dentro del hospital fue del 19 y 16%, respectivamente, para los grupos tratados. No obstante en términos absolutos, la reducción de la mortalidad fue del 4,3 al 3,7%, donde se evidencia la baja mortalidad de la población incorporada dada la exclusión de pacientes de alto riesgo<sup>22</sup>.

El estudio Noruego con timolol exploró el efecto de este beta bloqueante sobre una población post IAM, demostrando una disminución significativa en la mortalidad respecto al grupo placebo del 17,5% al 10,6%, representando una reducción del 39%. Este estudio mostró a su vez una reducción significativa de muerte súbita para el grupo tratado con timolol del orden del 44%<sup>23</sup>.

Otra droga explorada en esta etapa pre fibrinolítica fue el propranolol, siendo evaluado su efecto en el post IAM en una población con historia de IC en el estudio BHAT. Cuando se comparó el impacto del propranolol sobre la población con historia de IC con la que no había tenido IC, se observó una reducción similar de mortalidad global del 27 y 25%, respectivamente, respecto al placebo. No obstante, la reducción fue mucho mayor para el grupo con historia de IC cuando se analizó la incidencia de muerte súbita y reinfarto no fatal<sup>24</sup>.

El efecto a largo plazo del metoprolol, luego de un IAM, fue analizado en un estudio donde se estratificó a la población de acuerdo a la edad, tamaño del infarto y tipo de arritmia ventricular previa a la randomización. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad cardíaca para el grupo tratado con metoprolol comparado con placebo, en el subgrupo con infarto de mayor tamaño del 32% al 12%. La incidencia de muerte súbita se redujo de un 14,7% en el grupo placebo a 5,8% en el grupo metoprolol, mientras que el infarto no fatal disminuyó de un 21% a un 11,7 %, respectivamente<sup>25</sup>.

En esta primera etapa, los estudios con beta bloqueantes en el IAM incluyeron una población con relativo bajo riesgo, dada la exclusión de pacientes con disfunción ventricular o

IC. Sin embargo, se observó posteriormente en análisis de subgrupos que los que mayor beneficio recibían eran precisamente aquellos pacientes con disfunción ventricular o que habían presentado IC postinfarto. Indudablemente, el mecanismo protector sobre la ruptura cardíaca, el efecto antiarrítmico, la reducción de la frecuencia cardíaca y en definitiva una reducción de los efectos deletéreos de la estimulación simpática, comenzaron a considerarse a la hora de su uso en este nuevo grupo de pacientes.

Sin embargo, el efecto de un beta bloqueante sobre una población con disfunción ventricular severa postinfarto, no había sido estudiado hasta la fecha en forma prospectiva, con tratamiento convencional con IECA, aspirina y terapia de reperfusión. Con tal motivo surge el estudio CAPRICORN<sup>26</sup>. El objetivo del mismo fue evaluar los efectos del carvedilol sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con IAM y disfunción ventricular, con o sin IC, sumado al tratamiento convencional para IAM.

El estudio CAPRICORN fue un estudio multicéntrico randomizado placebo control, en grupos paralelos cuyos criterios de inclusión fueron:

- IAM confirmado entre los días 3 y 21 (promedio 10 días).
- FEVI menor o igual a 40%.
- Tratamiento apropiado para IAM, incluyendo aspirina, trombolisis y angioplastia.
- Estar recibiendo IECA por más de 48 hs.
- Pacientes internados o recientemente externados.

Entre los principales criterios de exclusión se destacaban: angina inestable, tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto, diabetes insulino requiriente descompensada, necesidad de soporte inotrópico o diuréticos endovenosos al momento de comenzar la titulación, necesidad de agonistas beta 2 o corticoides y pacientes que tuvieran una indicación estricta de recibir beta bloqueante por otra causa que no fuera IC.

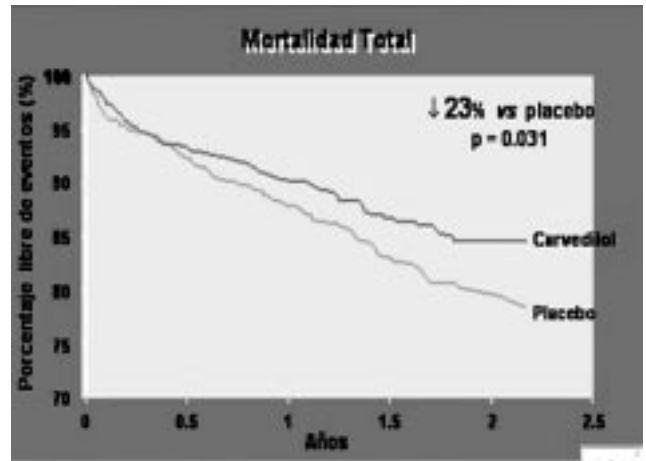
Los puntos finales primarios fueron mortalidad global (alfa 0,005) y mortalidad global u hospitalización cardiovascular (alfa 0,045), y los puntos finales secundarios fueron muerte súbita y hospitalización por IC. Otros puntos secundarios analizados fueron infarto recurrente no fatal y mortalidad global o infarto recurrente no fatal.

El carvedilol fue titulado durante un período de 2 a 4 semanas comenzando con una dosis de 3,125 ó 6,25 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis de 25 mg dos veces al día. El 74% de los pacientes alcanzaron la dosis máxima estipulada, siendo la tasa de abandono permanente del 18% en el grupo placebo y del 20% para el grupo carvedilol.

La mortalidad anual del grupo placebo fue del 15% y del 12% en el grupo carvedilol, con una reducción significativa del riesgo relativo del 23% para el grupo tratado ( $p=0,031$ ) (Figura 3).

No se hallaron diferencias significativas en mortalidad global u hospitalización por IC. Dentro de los puntos finales secundarios analizados, se observó una reducción significativa de eventos coronarios mayores del 41% para IAM no fatal y del 29% en mortalidad global e IAM recurrente no fatal para el grupo carvedilol (Figura 4).

El estudio CAPRICORN representa el primer estudio sobre

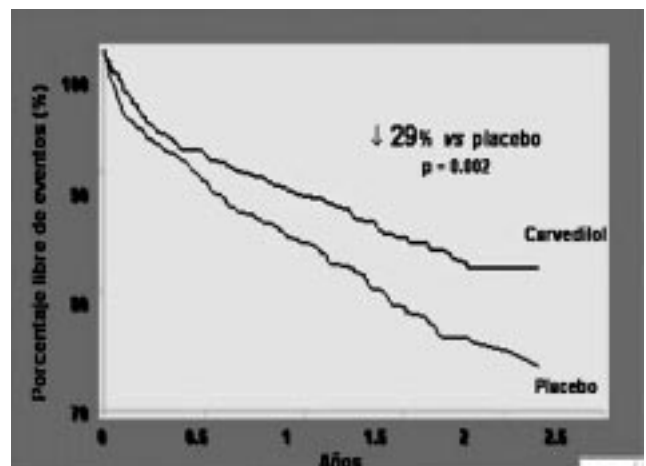


**Figura 3.** Curva actuarial donde se observa la sobrevida libre de eventos del estudio CAPRICORN (punto final primario).

beta bloqueantes en el post IAM, en una población del alto riesgo con disfunción ventricular, que demuestra una reducción significativa en la mortalidad global. Cabe destacar que dicho beneficio es similar y adicional al logrado con los IECA en el post IAM, siendo necesario tratar a 43 pacientes en un año para prevenir una muerte. Los beneficios obtenidos sobre eventos coronarios mayores confirman el impacto beneficioso de esta nueva generación de beta bloqueantes sobre pacientes con enfermedad coronaria.

La comparación con los estudios realizados en la era pre fibrinolítica confirmarían la hipótesis de que cuanto mayor el riesgo post IAM, mayor el beneficio de estas drogas. Un punto importante a resaltar fue la tasa de abandono, similar para ambos grupos, con un alto porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis máxima de 50 mg durante el período de titulación (74%). Uno de los puntos claves para explicar estos resultados fue la de realizar una titulación lenta entre 2 a 4 semanas y con pacientes que al comienzo de la misma no tuvieran necesidades de diuréticos endovenosos o inotrópicos, y con valores de tensión arterial y frecuencia cardíaca superiores a los valores ya citados.

El uso de drogas beta bloqueantes de tercera generación como el carvedilol, bloqueante beta 1 y beta 2 con acción



**Figura 4.** Curva actuarial donde se evidencia la mortalidad total o infarto no fatal del estudio.

vasodilatadora por efecto alfa bloqueante, presenta características que podrían ejercer un efecto adicional al resto de los beta bloqueantes en pacientes con enfermedad coronaria. Por su efecto vasodilatador no elevan las resistencias periféricas, por lo que podrían ser mejor tolerados en pacientes con disfunción ventricular<sup>27,28</sup>.

Además se postulan efectos:

- Antiproliferativo, actuando sobre el músculo liso vascular, lo que retrasaría la progresión de la enfermedad coronaria.
- Antioxidante por lo cual podría aliviar la angina en pacientes con enfermedad coronaria, a través de la disminución de radicales libres con protección de la injuria miocárdica y prevención de la oxidación de partículas de LDL con lo que podría enlentecer el proceso de progresión de la enfermedad.
- Reducción de la viscosidad del plasma y de la agregación de plaquetas y eritrocitos que contribuirían a mitigar la inestabilidad en pacientes con placas inestables.

### Efecto de los beta bloqueantes sobre la progresión de la disfunción ventricular izquierda

Si bien es conocido el impacto de drogas que bloquean la actividad neurohumoral sobre pacientes con disfunción ventricular asintomática, dicho beneficio parecería reflejarse en una reducción de eventos combinados como muerte y hospitalización y no sobre la mortalidad aislada. No obstante en dichos trabajos con IECA, la tasa de utilización de beta bloqueantes era escasa por lo que el efecto aditivo de la asociación de dichas drogas no ha sido del todo explorado en esta población.

En un trabajo lateral del estudio SOLVD-Prevención, donde se estudió a una población con FEVI  $\leq 35\%$ , asintomáticos para IC, randomizados a enalapril o placebo, se analizó la mortalidad del subgrupo de pacientes que recibieron beta bloqueantes asociados a enalapril (24%) versus los que recibieron sólo enalapril<sup>29</sup>. Se observó una reducción significativa en la mortalidad tanto de causa arrítmica como por progresión de IC en el grupo que recibió beta bloqueantes, comparado con el grupo que no los recibió. Además, se observó una reducción significativa de la progresión de la IC en el grupo que recibió beta bloqueantes expresada por una disminución de muerte u hospitalización por IC. Los beneficios señalados fueron independientes de la etiología de la disfunción ventricular de los pacientes. Si bien este estudio no fue diseñado para analizar el efecto de los beta bloqueantes, se observó un efecto sinérgico en la asociación de enalapril y beta bloqueantes comparado con el grupo que sólo recibió enalapril con un beneficio adicional para todos los puntos finales analizados.

Se ha reportado el beneficio sobre la función ventricular de distintos beta bloqueantes en pacientes con severa disfunción ventricular, luego de tres meses de tratamiento<sup>30,31</sup>. Esta mejoría se expresa por un aumento de la FEVI, a pesar que durante el primer mes de la administración de la droga puede registrarse una caída de la función ventricular por efecto

inotrópico negativo. Los mecanismos de la mejoría a largo plazo y el tiempo de permanencia de la mejoría en los parámetros eyectivos no han sido aún del todo aclarados. En un trabajo lateral del estudio Australiano-Neozelandés, donde se estudiaron pacientes con disfunción ventricular de etiología isquémica randomizados a carvedilol o placebo, se analizaron los cambios en los volúmenes ventriculares y la FEVI luego de 6 y 12 meses de seguimiento<sup>32</sup>. Se comprobó una reducción significativa de los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole a los 6 y 12 meses en el grupo tratado con carvedilol con un aumento progresivo de dichos parámetros en el grupo placebo. El grupo tratado mostró además un aumento significativo de la FEVI que se mantuvo hasta el año de seguimiento.

La pregunta sobre cual es la droga con mayor capacidad para retrasar la progresión de la disfunción ventricular izquierda, aún no ha sido develada. La mayoría de los trabajos reportaron sus resultados en una primera etapa con el uso inicial de IECA y luego surgen los estudios donde los beta bloqueantes mostraron sus beneficios en pacientes que ya recibían inhibidores. ¿Con cuál droga deberíamos iniciar el tratamiento en un paciente con severa disfunción ventricular izquierda asintomática? Con el objetivo de analizar el efecto sobre el remodelado ventricular de un IECA y un beta bloqueante en forma individual y asociados, el estudio CARMEN incorporó 572 pacientes con FEVI  $< 40\%$  y los randomizó en tres grupos: grupo enalapril, grupo carvedilol, y grupo carvedilol más enalapril<sup>33</sup>.

Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses y se analizó el impacto sobre volúmenes y función ventricular del ventrículo izquierdo a los 6, 12 y 18 meses de comenzado el estudio (Figura 5).

Como se observa en la Figura 5, el grupo enalapril no evidenció cambios significativos, el grupo carvedilol mostró una reducción significativa de los volúmenes ventriculares respecto a los valores basales, pero el grupo que evidenció mayor reducción del remodelado ventricular fue el grupo donde se asociaron ambas drogas. Por lo tanto, se concluye que la mejor intervención farmacológica no basa su fundamento en con qué droga comenzar, sino con alcanzar la aso-

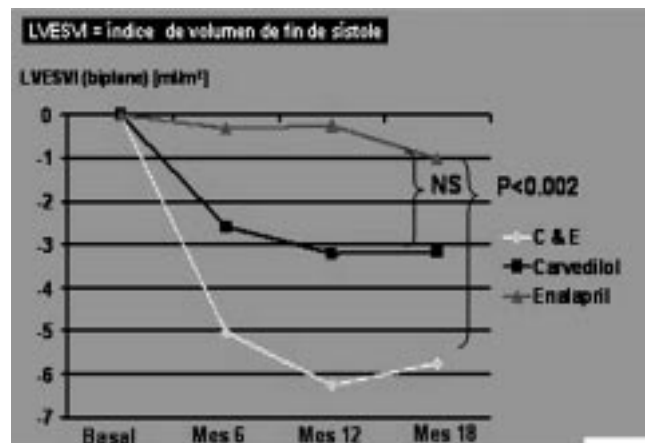


Figura 5. Efecto sobre el remodelado ventricular del carvedilol, enalapril y la asociación de ambas drogas en el estudio CARMEN. Comparación de volúmenes ventriculares entre grupos.

ciación de ambas como resultado final del tratamiento.

Los beneficios aportados sobre el remodelado ventricular en el grupo tratado con beta bloqueantes podría asociarse con una reducción de la frecuencia cardíaca, del consumo máximo de oxígeno, mejoría en la relajación diastólica, beneficio sobre áreas de miocardio hibernado a lo que podría sumarse el efecto alfa bloqueante sobre la disminución de la postcarga junto a propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de este tipo de beta bloqueantes.

El uso de beta bloqueantes en forma precoz, una vez producida la injuria miocárdica, modifica parámetros predictores de mal pronóstico como la caída de la FEVI y el aumento de los volúmenes ventriculares. La mejoría en estos parámetros refleja regresión del remodelado ventricular con implicancias pronósticas en la evolución natural de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized Trial of Cholesterol Lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344.
2. Sacks F, Pfeffer MA et al. The effect of pravastatin on coronary events after acute coronary infarction in patients with average cholesterol level. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
3. Krum H, Mac Murray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1567-73.
4. Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642-8.
5. Weisman HF, Bush DE, Mansini JA. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988;78:186-201.
6. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Treatment of chronic heart failure: a review of recent trials. *Br Med J* 1985;291:993-996.
7. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-825.
8. Brown JI, Davies DL, Johnson VW, Lever AF, Robertson JIS. Renin relationships in congestive cardiac failure treated and untreated. *Am Heart J* 1970;80:329-342.
9. Bayliss J, Norell M, Canepa R, Sutton G, Poole - Wilson PA. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
10. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145-9.
11. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
12. Sogaard P, Gotsche Co, Ravkilde J, Thygesen K. Effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:1093-1099.
13. Chon JN, Ferrari R, Sharpe Norman. Cardiac Remodeling Concept and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
14. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II - induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblast. Critical role of the AT 1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-23.
15. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
16. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M for the SAVE Investigators. Additive Beneficial effects of beta - blockers to angiotensin - converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-236.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin - converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
19. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004;21;110(12):1572-8.
20. Pitt B, Zannad F, Remme W et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
21. Pitt B, Remme W, Roniker B, Martinez F, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
22. ISIS 1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;2:57.
23. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-Induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-807.
24. Chadda K, Goldstein S, Curb D. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73(3):503-506.
25. Olsson G, Rehnqvist N, Lundman T. Long term treatment with metoprolol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1428-37.
26. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Lancet* 2001;357:1385-90.
27. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, Lysko Ka, Davis LL, Feuerstein G. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:92-98.
28. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, Cheng HY, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ. Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated by xanthine- xanthine oxidase and neurophils. *Cardiovasc Res* 1994;28:400-406.
29. Exner D, Dries D, Domansky J, et al. Beta adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-23.
30. Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathic. *Lancet* 1993;342:1441-1446.
31. CIBIS investigators and Committees. A randomized trial of Beta blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1775-1773.
32. Doughty R, Whalley G, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1060-6.
33. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, Komajda M, Jaarsma W, Bobbio M, Soler-Soler J, Scherhag A, Lutiger B, Ryden L. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodeling mild heart failure evaluation trial (CAR-MEN). *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(1):57-66.