

## Artículo original

## ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada?



Sergio Raposeiras-Roubín\*, Emad Abu-Assi, Alfredo Redondo-Diéguez, Rocío González-Ferreiro, Andrea López-López, Noelia Bouzas-Cruz, María Castiñeira-Busto, Carlos Peña Gil, José María García-Acuña y José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2014

Aceptado el 15 de julio de 2014

On-line el 13 de diciembre de 2014

## Palabras clave:

Bloqueadores beta

Síndrome coronario agudo

Mortalidad

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La evidencia científica para el uso de bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo radica en estudios previos a la era de la revascularización coronaria o en pacientes con disfunción ventricular. Con este trabajo se pretende analizar en la era actual el valor pronóstico a largo plazo de los bloqueadores beta en pacientes con síndrome coronario agudo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 3.236 pacientes con síndrome coronario agudo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 50\%$ . Se realizó un análisis mediante *propensity score* y después un emparejamiento basado en él, con lo que se obtuvieron dos grupos de 555 pacientes emparejados según fueran tratados con bloqueadores beta o no. El valor pronóstico de mortalidad durante el seguimiento con los bloqueadores beta se analizó mediante regresión de Cox.

**Resultados:** Durante el seguimiento (mediana, 5,2 años), murieron 506 pacientes (15,6%). Los pacientes tratados con bloqueadores beta ( $n = 2.277$  [70,4%]) tuvieron menos mortalidad (el 11,6 frente al 25,2%;  $p < 0,001$ ). Tras emparejar por *propensity score*, la mortalidad en el seguimiento continuó siendo más baja en el grupo de bloqueadores beta (el 14,4 frente al 18,9%;  $p = 0,020$ ), por lo que dicha terapia resulta un factor protector independiente tras ajustar por variables confusoras en el análisis multivariable de regresión de Cox (*hazard ratio* = 0,64; intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,87;  $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** Tratar con bloqueadores beta a pacientes con síndrome coronario agudo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada se asocia con menos mortalidad a largo plazo.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today?

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The scientific evidence for using beta-blockers after acute coronary syndrome stems from studies conducted in the days before coronary revascularization and in patients with ventricular dysfunction. The aim of this study was to analyze the current long-term prognostic benefit of beta-blockers in patients with acute coronary syndrome and preserved left ventricular ejection fraction.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study of 3236 patients with acute coronary syndrome and left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$ . We performed a propensity-matched analysis to draw up two groups of 555 patients paired according to whether or not they had been treated with beta-blockers. The prognostic value of beta-blockers to predict mortality during follow-up was analyzed using Cox regression.

**Results:** During the follow-up (median, 5.2 years), 506 patients (15.6%) died. Patients treated with beta-blockers ( $n = 2277$  [70.4%]) had a lower mortality rate (11.6% vs 25.2%;  $P < .001$ ). After propensity score matching, we found that mortality during follow-up was still lower in the beta-blocker group (14.4% vs 18.9%;  $P = .020$ ). Therefore, this treatment was an independent protective factor after adjusting for confounding variables in the multivariate Cox regression analysis (*hazard ratio* = 0.64; 95% confidence interval, 0.48-0.87;  $P = .004$ ).

## Keywords:

Beta-blockers

Acute coronary syndrome

Mortality

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras-Roubín).

**Conclusions:** Beta-blocker treatment in patients with acute coronary syndrome and preserved left ventricular ejection fraction is associated with lower long-term mortality.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

Las directrices actuales procedentes tanto del *American College of Cardiology* como de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de bloqueadores beta en todos los pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA), empezando en las primeras horas tras el evento y continuando indefinidamente tras el alta<sup>1-4</sup>. Estas recomendaciones se enfatizan especialmente para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida.

Sin embargo, la evidencia científica en la que se fundamentan las guías de práctica clínica para favorecer el uso de bloqueadores beta tras un SCA radica en estudios previos a la era de la revascularización percutánea<sup>5-13</sup>. En la era del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), el papel protector de los bloqueadores beta es menos claro y parece centrado en los pacientes de alto riesgo<sup>14</sup> como los de enfermedad multivaso<sup>15</sup>, infarto anterior<sup>16</sup> o FEVI deprimida<sup>17</sup>. Sobre los pacientes con FEVI conservada, la evidencia acerca del beneficio de los bloqueadores beta tras un SCA en la era actual es escasa.

Con vistas a analizar este tema, se ha desarrollado este estudio para valorar, mediante un análisis de emparejamiento por *propensity score*, el beneficio de los bloqueadores beta en el pronóstico de mortalidad en una cohorte contemporánea de pacientes con SCA y función sistólica ventricular izquierda conservada.

## MÉTODOS

### Población de estudio

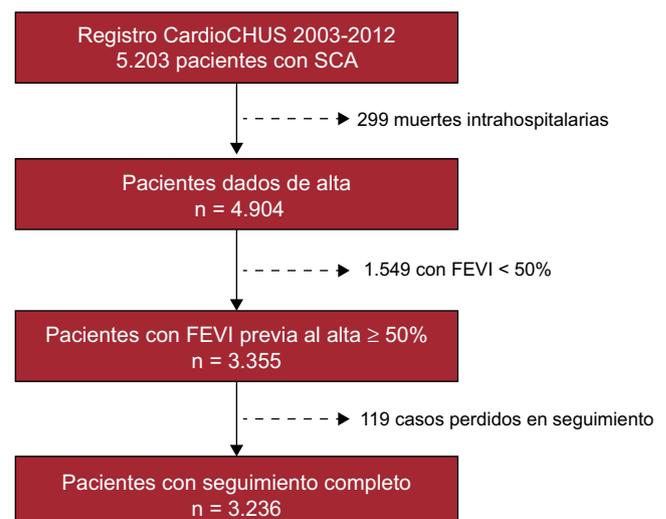
Estudio de cohortes retrospectivo basado en el registro CardioCHUS, que incluyó a todos los pacientes ingresados consecutivamente en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (unidad coronaria, unidad de intermedios y planta de hospitalización) desde diciembre de 2003 a septiembre de 2012 con diagnóstico de SCA (n = 5.203). Del registro original, se seleccionó a los pacientes que sobrevivieron a la fase hospitalaria (n = 4.904) y con FEVI previa al alta  $\geq 50\%$  calculada por método de Simpson (n = 3.355) (figura 1). De estos pacientes, se obtuvieron datos de seguimiento del 96,5%, por lo que la cohorte del estudio estaba formada por 3.236 pacientes. Los datos demográficos, clínicos y angiográficos, así como la información relativa al tratamiento y el seguimiento de los pacientes, los recogieron prospectivamente cardiólogos de este servicio. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

### Objetivo del estudio y seguimiento

Se clasificó a los pacientes en dos grupos según se los tratara al alta con bloqueadores beta (n = 2.277 [70,4%]) o no (n = 959 [19,6%]). Tratar con bloqueadores beta o no quedaba a discreción de los cardiólogos clínicos responsables en cada caso. El objetivo primario del estudio es el efecto del tratamiento con bloqueadores beta en la mortalidad total durante el seguimiento (mediana, 5,2 [intervalo intercuartílico, 2,0-7,2] años). Tras el alta, se siguió a los pacientes en una consulta monográfica de cardiopatía isquémica y por atención primaria. El seguimiento estructurado se realizó a través de la historia electrónica (única en la comunidad autónoma de Galicia, programa IANUS); se revisaron todas las asistencias médicas y los registros hospitalarios y, en determinados casos, se recurrió al contacto telefónico.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar; se utilizó el test de la t de Student para la comparación entre los dos grupos. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y se compararon mediante el test de la  $\chi^2$ . Dada la naturaleza no aleatorizada del estudio y los múltiples factores que pueden influir en la introducción del tratamiento con bloqueadores beta, se realizó un análisis mediante *propensity score*, con vistas a reducir el sesgo que supone estudiar el efecto de un tratamiento mediante un estudio observacional. Mediante *propensity score* se evaluó la probabilidad de cada individuo de recibir el tratamiento con bloqueadores beta por sus características basales. Posteriormente se realizó un emparejamiento por *propensity score*, que es una técnica estadística que iguala las características de los grupos por unas variables definidas, los que permite analizar el efecto de una variable,



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCA: síndrome coronario agudo.

en este caso el tratamiento bloqueadores beta al alta, introducido de forma no aleatorizada. Para el emparejamiento por *propensity score*, se utilizó un protocolo voraz (*greedy*) de 1:1 sin reemplazo y aceptando como óptima una desviación estándar de 0,2. Dicho análisis se realizó mediante regresión logística binaria donde la variable dependiente era el tratamiento con bloqueadores beta (sí/no) y las variables explicativas eran: edad (continua), sexo femenino, diabetes mellitus, tabaquismo, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma, infarto de miocardio previo, historia de insuficiencia cardíaca, antecedente de cáncer, fibrilación auricular, bloqueo de rama, creatinina sérica, ingreso actual por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, pico de troponina I, descendente anterior proximal afectada, ICP, cirugía de revascularización y revascularización completa. Mediante dicho análisis, se obtuvieron dos grupos de 555 pacientes igualados por recibir o no recibir al alta tratamiento con bloqueadores beta. La capacidad predictiva del modelo usado para generar la *propensity score* fue de 0,88 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,87-0,89;  $p < 0,001$ ), con buena calibración (Hosmer-Lemeshow,  $p = 0,68$ ).

En la cohorte emparejada la supervivencia libre de eventos se analizó con el método de Kaplan-Meier, usando el *log rank test* para la comparación entre grupos.

Posteriormente se construyó un modelo multivariable de regresión de Cox estratificado por la variable que identifica a cada par de los 555 pares de pacientes en el estudio; en este modelo, se incluyó el tratamiento con bloqueadores beta además de las restantes variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariable de Cox. La discriminación del modelo multivariable de Cox fue de 0,82. Se verificó la presunción de azares proporcionales mediante los gráficos de log-menos-log y la inspección de los residuos de Martingale. Se calcularon las HR (*hazard ratio*) y sus IC95% para cada una de las variables y se representaron las que mostraron asociación significativa con el evento muerte durante el seguimiento.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 18.0 para Windows. Se consideró resultado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

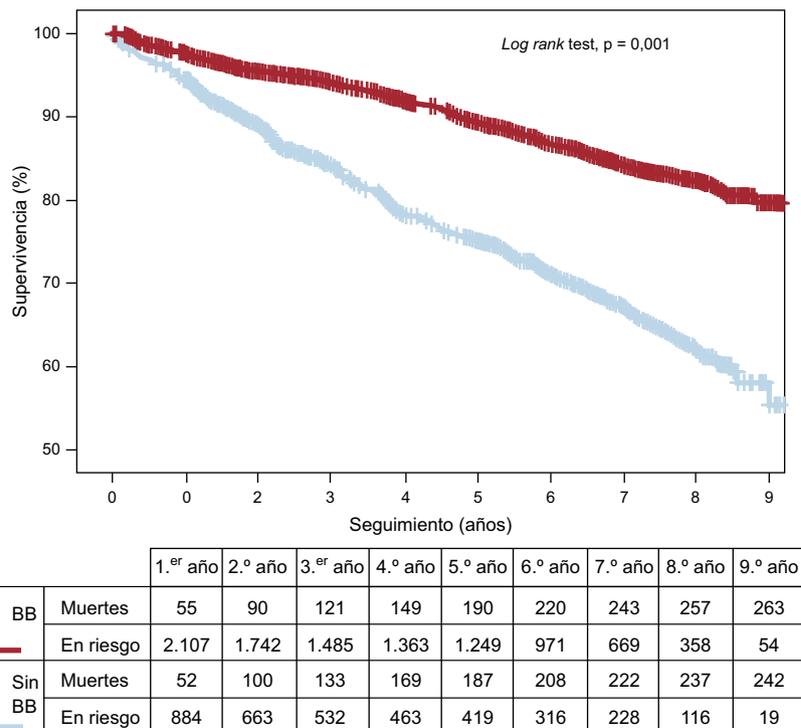
## RESULTADOS

### Características basales de la cohorte total

La cohorte inicial estaba formada por 3.236 pacientes con SCA, FEVI  $\geq 50\%$  y una media de edad de  $65,0 \pm 12,0$  años; las mujeres eran el 27,5% y los diabéticos, el 24,9%. El 29,6% tenía infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el 69,7% se sometió a ICP y en el 44,6% se logró revascularización completa. Se dio el alta con bloqueadores beta a 2.277 (70,4%). Los pacientes tratados con bloqueadores beta tenían un perfil de riesgo cardiovascular más favorable (más jóvenes y con menos porcentaje de diabetes mellitus y arteriopatía periférica), se presentaron en menor medida como SCA sin elevación del segmento ST y tuvieron mayor tasa de revascularización completa (tabla 1). Asimismo a los pacientes que recibieron bloqueadores beta se les prescribieron en mayor porcentaje doble antiagregación, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina Y estatinas. Durante el seguimiento, la mortalidad total fue del 15,6% ( $n = 506$ ), y significativamente mayor entre los pacientes no tratados con bloqueadores beta (figura 2).

### Relación del tratamiento con bloqueadores beta con la mortalidad a largo plazo

Tras emparejar por *propensity score*, se obtuvieron 555 pares de pacientes con y sin bloqueadores beta. Las características basales de los pacientes en la cohorte emparejada se equilibraron



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier que muestra el beneficio pronóstico en mortalidad con el tratamiento con bloqueadores beta tras el alta por un síndrome coronario agudo en la cohorte inicial de pacientes del estudio. BB: bloqueadores beta.

**Tabla 1**  
Características basales de los diferentes grupos de estudio en relación con la terapia con bloqueadores beta

Características	Cohorte total			Cohorte emparejada por <i>propensity score</i>		
	Con BB (n=2.277 [70,4%])	Sin BB (n=959 [19,6%])	p	Con BB (n=555)	Sin BB (n=555)	p
Edad (años)	63,8 ± 12,0	67,8 ± 11,5	< 0,001	66,1 ± 12,1	66,2 ± 11,9	0,930
Mujeres (%)	25,7	31,6	0,001	32,8	29,5	0,243
Diabetes mellitus (%)	23,7	27,7	0,016	26,5	24,7	0,492
Hipertensión (%)	54,3	56,5	0,243	59,3	54,1	0,079
Tabaquismo (%)	29,4	25,3	0,018	25,9	29,2	0,227
Arteriopatía periférica (%)	5,9	13,1	< 0,001	8,6	9,2	0,752
EPOC/asma (%)	3,4	25,8	< 0,001	8,8	10,1	0,473
Infarto de miocardio previo (%)	9,9	7,8	0,065	10,5	7,4	0,073
Historia de IC (%)	6,9	15,8	< 0,001	10,5	11,0	0,771
Cáncer (%)	6,4	8,9	0,013	7,2	8,3	0,501
Fibrilación auricular (%)	11,2	17,2	< 0,001	17,5	14,1	0,118
Marcapasos (%)	0,8	1,3	0,266	1,1	1,4	0,591
Bloqueo de rama (%)	8,9	15,8	0,001	11,4	13,3	0,469
Creatinina sérica (mg/dl)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,7	0,001	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,8	0,698
IAMCEST (%)	33,0	21,4	< 0,001	30,1	25,9	0,124
Pico de troponina I (ng/ml)	22,9 ± 47,2	17,4 ± 48,4	0,004	26,3 ± 64,0	20,3 ± 57,1	0,121
Tronco coronaria izquierda (%)	3,2	3,9	0,385	3,8	3,8	1
DA proximal (%)	11,5	9,5	0,093	12,4	9,9	0,182
ICP (%)	73,2	57,1	< 0,001	66,8	63,6	0,292
Cirugía de revascularización (%)	3,8	6,4	0,001	4,9	6,8	0,160
Revascularización completa (%)	48,3	35,8	< 0,001	40,9	42,0	0,715
Ácido acetilsalicílico (%)	94,4	83,4	< 0,001	87,7	86,7	0,590
Clopidogrel (%)	80,4	62,6	< 0,001	70,8	68,5	0,396
IECA/ARA-II (%)	62,1	53,8	< 0,001	61,1	56,6	0,127
Estatinas (%)	90,7	75,4	< 0,001	82,0	80,5	0,313

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; DA: descendente anterior; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los datos se expresan como porcentaje o media ± desviación estándar.

como se muestra en la **tabla 1**. No se encontraron diferencias en la estrategia terapéutica ni en los tratamientos pautados al alta. En la **tabla 2** se muestran las variables asociadas con menor mortalidad en el seguimiento en la cohorte emparejada. La mortalidad en el seguimiento fue significativamente menor entre los pacientes tratados con bloqueadores beta (**figura 3**) (14,4% [media, 4,4 ± 2,7 años] frente al 18,9% [4,2 ± 2,8 años]; HR = 0,71; IC95%, 0,53-0,96; p = 0,025). Tras ajustar por variables clínicas, la terapia con bloqueadores beta siguió siendo predictor independiente de menos mortalidad en el seguimiento (HR = 0,63; IC95%, 0,47-0,85; p = 0,003). También se asociaron de manera independiente con la mortalidad: edad, diabetes mellitus, tabaquismo, arteriopatía periférica, historia de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca previos, antecedente de cáncer, ser portador de marcapasos, creatinina sérica y revascularización incompleta (**tabla 3**).

## DISCUSIÓN

### Originalidad y hallazgos principales

Los resultados del presente estudio apoyan el beneficio a largo plazo de los bloqueadores beta (en cuanto a menos mortalidad) tras un SCA en pacientes con función sistólica ventricular izquierda preservada. Aunque la terapia con bloqueadores beta tras un SCA se recomienda en general, la evidencia sobre pacientes con FEVI

preservada se fundamenta en estudios previos a la era de la reperfusión y la trombolisis<sup>5-13</sup>. Por lo tanto, cuando dicha evidencia se aplica a la era actual, es necesario ser precavidos. De hecho, no resulta extraño hipotetizar que el beneficio de los bloqueadores beta en la era del ICP puede reducirse por el manejo contemporáneo del SCA, con doble antiagregación, estatinas y una estrategia invasiva más ampliamente difundida.

Hasta ahora, pocos estudios han analizado el papel protector de los bloqueadores beta en registros contemporáneos, y muestran beneficio solo los pacientes de más alto riesgo<sup>14</sup>, como aquellos con disfunción ventricular<sup>17</sup>, infarto anterior o enfermedad arterial coronaria multivaso<sup>15</sup>. Por todo ello, no es posible realizar una recomendación clara sobre el uso actual de bloqueadores beta en pacientes con FEVI conservada tras un SCA sometidos a revascularización coronaria<sup>18</sup>.

La evidencia para la terapia sistemática con bloqueadores beta tras un SCA, como uno de los pilares de la prevención secundaria, se basa en estudios llevados a cabo antes de la terapia antiplaquetaria y el ICP, como el *Cooperative Cardiovascular Project*<sup>5</sup>, el *Stockholm Metoprolol Trial*<sup>6</sup>, el *Goteborg Trial*<sup>7</sup>, el *Beta Blocker Heart Attack Trial*<sup>8</sup>, el *Norwegian Metoprolol Trial*<sup>9</sup> y el *APSI*<sup>13</sup>. Todos ellos mostraron una reducción en mortalidad total, muerte cardiovascular y reinfarcto hasta un periodo de 6 años, aunque el mayor beneficio aparecía el primer año. Además, varios metanálisis reforzaron el papel protector de la terapia con bloqueadores beta<sup>10-12</sup>. Sin embargo, todos estos ensayos clínicos se llevaron a

**Tabla 2**

Predictores de mortalidad a largo plazo en la cohorte de pacientes después de emparejar por *propensity score*

Variables	HR (IC95%)	p
Edad (cada 1 año)	1,09 (1,08-1,10)	< 0,001
Sexo femenino	1,19 (0,88-1,62)	0,258
Diabetes mellitus	2,69 (2,01-3,60)	< 0,001
Hipertensión	1,70 (1,25-2,31)	0,001
Tabaquismo	0,56 (0,38-0,82)	0,003
Arteriopatía periférica	2,36 (1,63-3,39)	< 0,001
EPOC/asma	1,50 (0,99-2,28)	0,055
Infarto de miocardio previo	1,86 (1,25-2,77)	0,002
Historia de IC	3,84 (2,78-5,31)	< 0,001
Cáncer	3,98 (2,76-5,73)	< 0,001
Fibrilación auricular	2,28 (1,66-3,13)	< 0,001
Marcapasos	4,13 (1,83-9,35)	0,001
Bloqueo de rama	1,78 (1,18-2,68)	0,006
Creatinina sérica (cada 1 mg/dl)	1,54 (1,39-1,70)	< 0,001
IAMCEST	0,61 (0,43-0,88)	0,009
Pico de troponina I (cada 1 ng/ml)	1,00 (0,99-1,01)	0,862
Tronco coronaria izquierda	1,23 (0,60-2,49)	0,572
DA proximal	0,82 (0,49-1,37)	0,442
ICP	0,64 (0,48-0,86)	0,003
Cirugía de revascularización	0,64 (0,32-1,31)	0,645
Revascularización completa	0,55 (0,40-0,76)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico	0,64 (0,44-0,93)	0,019
Clopidogrel	0,80 (0,59-1,08)	0,150
Bloqueadores beta	0,71 (0,53-0,96)	0,024
IECA/ARA-II	1,25 (0,93-1,69)	0,137
Estatinas	0,66 (0,47-0,91)	0,012

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DA: descendente anterior; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

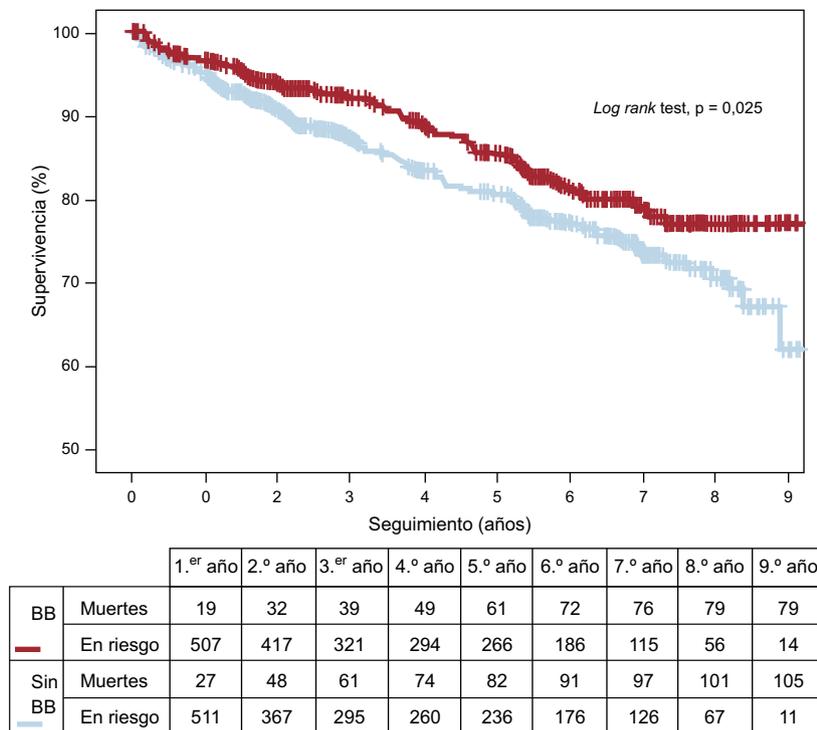
cabo en pacientes con una terapia subóptima respecto a los estándares actuales, de tal forma que los pacientes recibían menos tratamiento con doble antiagregación, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y estatinas, además de no someterse a ICP. Por lo tanto, es difícil asegurar que el beneficio mostrado por los bloqueadores beta en los ensayos previos sea aplicable a la era actual, ya que la reducción de la mortalidad a largo plazo que supone la revascularización coronaria percutánea, junto con las nuevas terapias, podría enmascarar dicho beneficio, especialmente en pacientes con FEVI conservada<sup>18</sup>. Por todo ello resulta necesario volver a valorar en la era actual la eficacia de los bloqueadores beta tras un SCA.

Hasta donde se sabe, solo 5 estudios han analizado dicho objetivo, y solo uno se llevó a cabo en pacientes con FEVI preservada. El primero fue un análisis realizado por Kernis et al<sup>15</sup> en 2.442 pacientes sometidos a ICP primario, que se publicó en 2004. En él se demostró que los bloqueadores beta se asociaban de manera independiente con menos mortalidad y eventos cardíacos adversos mayores; el beneficio se concentraba en los pacientes con disminución de la FEVI (< 50%) y con enfermedad coronaria de múltiples vasos. Un año más tarde, De Luca et al<sup>16</sup> encontraron, en 1.513 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria, que la terapia con bloqueadores beta al alta era un factor independiente protector de

mortalidad en el primer año, pero únicamente para los pacientes con infarto de localización anterior. El tercer estudio contemporáneo es un análisis realizado en 2010 por Ozasa et al con los datos del registro registro j-Cypher<sup>17</sup>. En 910 pacientes sometidos a ICP primario, no se observó asociación entre el uso de bloqueadores beta y la mortalidad a largo plazo en pacientes que habían experimentado un SCA. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con FEVI < 40% sí que se observó menor tasa de mortalidad en el grupo tratado con bloqueadores beta. Un estudio más reciente, realizado por Nakatani et al<sup>14</sup> en nombre de los investigadores del registro OACIS, ha revelado que el tratamiento con bloqueadores beta no se asocia con menos riesgo de mortalidad tras un SCA, aunque los análisis de subgrupos han revelado que el uso de bloqueadores beta se asocia con menos mortalidad solamente para los pacientes de alto riesgo (según la puntuación de riesgo GRACE [Global Registry of Acute Coronary Events]) y los tratados con diuréticos. Centrado en los pacientes con FEVI conservada, solo hay evidencia de un estudio, publicado por Choo et al<sup>19</sup> en 2014, que analizaron a 3.019 pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a ICP y con FEVI al alta  $\geq$  50%. En ese trabajo, los autores muestran tras un análisis multivariable que el tratamiento con bloqueadores beta supone una reducción del riesgo de mortalidad a 3 años del 36,7% (IC95%, 13,7-53,6%), similar a la encontrada en el presente estudio (el 37% en un seguimiento > 4 años).

El progreso en el tratamiento de los pacientes con SCA ha supuesto una modificación importante de la historia natural de la enfermedad en los últimos 20 años, de forma que la mortalidad y la morbilidad después de un SCA han disminuido notablemente, y a la mayoría de los pacientes se les da de alta con función sistólica conservada. Los bloqueadores beta reducen la carga de trabajo del miocardio y, por lo tanto, la demanda de oxígeno reduciendo la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea<sup>20,21</sup>. La prolongación de la diástole puede aumentar la perfusión de miocardio isquémico, particularmente en el subendocardio, limitar el tamaño del infarto y reducir el riesgo de reinfarcto<sup>22,23</sup>. Asimismo, también se ha demostrado que el uso temprano de bloqueadores beta en el SCA reduce la incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares malignas<sup>24,25</sup>. Por todo ello, se sabe que su uso durante la fase aguda de un SCA es de utilidad para reducir la probabilidad de muerte cardíaca, además de para mitigar los síntomas anginosos<sup>26</sup>. Sin embargo, su uso una vez superada la fase aguda no está tan bien establecido en la era actual, y parece centrarse en los pacientes de más alto riesgo. Como ya se ha expuesto anteriormente, de los cinco estudios contemporáneos realizados en la era del ICP en el subgrupo de pacientes con FEVI conservada, solo uno demostró que los bloqueadores beta son beneficiosos a largo plazo tras un SCA. Por lo tanto, a pesar de las directrices actuales de las guías de práctica clínica, parece que no hay un consenso claro entre los cardiólogos sobre si tratar con bloqueadores beta a los pacientes tras un SCA con FEVI normal es de utilidad. La escasez de datos indica la necesidad de reevaluar las recomendaciones relativas a su uso y también a la duración de dicha terapia en este subgrupo de pacientes. Y es que el uso de bloqueadores beta no está exento de efectos adversos, como bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, fatiga, disminución de la libido, depresión o diabetes mellitus de nueva aparición<sup>27</sup>.

El presente trabajo viene a reforzar la evidencia de la utilidad de los bloqueadores beta tras un SCA, incluso para pacientes con FEVI conservada. Con independencia de la edad, el tipo de SCA, la extensión de la enfermedad multivascular, el éxito de la revascularización y el tratamiento coadyuvante, la terapia con bloqueadores beta se mostró beneficiosa y supuso una reducción de la mortalidad en un tercio, lo que concuerda con el trabajo recientemente publicado por Choo et al<sup>19</sup>. En la población de pacientes del presente estudio con FEVI > 50% tras un SCA, con una media de edad > 65 años, con más del 25% de SCA en forma de



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier que muestra el beneficio pronóstico en mortalidad con el tratamiento con bloqueadores beta tras el alta por un síndrome coronario agudo después de emparejar por *propensity score*. BB: bloqueadores beta.

infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y con más del 65% de los pacientes sometidos a ICP, se encontró que se trataba con bloqueadores beta: al alta al 70% de los pacientes. Los pacientes tratados con bloqueadores beta eran más jóvenes y con

**Tabla 3**

Predictores independientes de mortalidad a largo plazo en el análisis multivariable de Cox realizado en la cohorte de pacientes tras emparejar por *propensity score*

Variabes	HR (IC95%)	p
Edad (cada 1 año)	1,08 (1,06-1,10)	< 0,001
Diabetes mellitus	2,14 (1,59-2,89)	< 0,001
Hipertensión	0,92 (0,66-1,27)	0,600
Tabaquismo	1,90 (1,24-2,91)	0,003
Arteriopatía periférica	1,72 (1,19-2,48)	0,004
EPOC/asma	1,02 (0,66-1,56)	0,930
Infarto de miocardio previo	1,62 (1,08-2,43)	0,019
Historia de IC	1,86 (1,32-2,36)	< 0,001
Cáncer	2,46 (1,66-3,64)	< 0,001
Fibrilación auricular	1,17 (0,83-1,65)	0,372
Marcapasos	3,63 (1,59-8,32)	0,002
Bloqueo de rama	0,88 (0,57-1,36)	0,569
Creatinina sérica (cada 1 mg/dl)	1,41 (1,25-1,58)	< 0,001
IAMCEST	0,77 (0,52-1,13)	0,184
ICP	0,98 (0,66-1,44)	0,908
Revascularización completa	0,67 (0,48-0,93)	0,018
Ácido acetilsalicílico	1,05 (0,68-1,61)	0,831
Bloqueadores beta	0,64 (0,48-0,87)	0,004
Estatinas	0,82 (0,58-1,16)	0,258

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

un perfil del riesgo cardiovascular más favorable que los no tratados con bloqueadores beta. Sin embargo, después de emparejar por *propensity score*, eliminando las diferencias de riesgo identificadas entre ambos grupos (bloqueadores beta sí o no) y después de ajustar por las variables potencialmente confusoras asociadas con la mortalidad en el seguimiento en el análisis univariable, se encontró que la terapia con bloqueadores beta al alta resulta ser un predictor de menos mortalidad en el seguimiento a largo plazo. Estos resultados son coherentes con los resultados del REACH<sup>28</sup> en términos de beneficio pronóstico de los bloqueadores beta tras la fase aguda. El análisis de subgrupos del REACH mostró que, para los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable pero con antecedente de infarto de miocardio, los bloqueadores beta son eficaces en la reducción del objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal o ictus no mortal. Por lo tanto, la evidencia científica actual, aunque escasa y carente de estudios aleatorizados, tiende a favorecer el uso de bloqueadores beta tras un SCA en pacientes con FEVI preservada, con independencia de otros factores. Su beneficio en cuanto a reducción de mortalidad tiene un gran impacto clínico, sobre todo en la era actual en que la optimización de los cuidados médicos, la revascularización coronaria y la terapia farmacológica, guiadas por una adecuada estratificación del riesgo, han cambiado favorablemente el pronóstico del SCA<sup>29-31</sup>.

### Limitaciones

En este estudio hay varias limitaciones que merecen mención. En primer lugar, no se trata de un análisis aleatorizado y por ello tiene las limitaciones y los sesgos habituales inherentes a los análisis retrospectivos. A pesar de que el análisis por *propensity score* es más robusto que la regresión clásica, adolece de ciertas debilidades en comparación con un ensayo clínico aleatorizado, como la imposibilidad de corregir ciertos factores de confusión no medidos. En segundo lugar, no se dispone de información relativa

al momento del inicio de la terapia con bloqueadores beta durante la hospitalización. En tercer lugar, tampoco se dispone de información acerca del tipo, las dosis diarias, la adherencia o la interrupción del tratamiento con bloqueadores beta tras el alta, así como del posible inicio de dicha medicación tiempo después del alta. Todo ello puede influir en el impacto clínico real de la terapia con bloqueadores beta.

## CONCLUSIONES

En la era actual de la revascularización coronaria percutánea, los resultados de este estudio indican un beneficio pronóstico a largo plazo del tratamiento con bloqueadores beta tras un SCA en pacientes con función sistólica ventricular izquierda conservada. Con ello se proporciona nueva evidencia para fortalecer futuras recomendaciones de las guías de práctica clínica para el manejo del SCA tras el alta.

## AGRADECIMIENTOS

A todo el personal sanitario y no sanitario del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por su sensacional trabajo clínico y su implicación en la búsqueda de la excelencia asistencial.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey Jr DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875-910.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
- Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1428-37.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823-7.
- Beta-Blocker Heart Attack Study Group. The Beta-Blocker Heart Attack trial. *JAMA*. 1981;246:2073-4.
- Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-8.
- 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.
- Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger Cats V, McBoyle D, Herlitz J, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: Pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 1992;13:28-32.
- 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.
- Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A. Persistent reduction of mortality for five years after one year of acebutolol treatment initiated during acute myocardial infarction. The APSI investigators. *Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus*. *Am J Cardiol*. 1997;79:587-9.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol*. 2013;111:457-64.
- Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1773-9.
- De Luca G, De Boer MJ, Ottervanger JP, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Impact of beta-blocker therapy at discharge on long-term mortality after primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:806-9.
- Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, et al; j-Cypher Registry Investigators. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106:1225-33.
- Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: When is it "ok" to discontinue? *Current Cardiol Rev*. 2012;8:77-84.
- Choo EH, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB, et al. Benefit of  $\beta$ -blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2014;100:492-9.
- Lange R, Kloner RA, Braunwald E. First ultra-short-acting beta-adrenergic blocking agent: its effect on size and segmental wall dynamics of reperfused myocardial infarcts in dogs. *Am J Cardiol*. 1983;51:1759-67.
- Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. *J Clin Invest*. 1980;65:338-46.
- Hjalmarson A, Herlitz J. Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):168-71.
- Rydén L, Ariniego R, Arman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1983;308:614-8.
- Olsson G, Rehnqvist N. Evaluation of antiarrhythmic effect of metoprolol treatment after acute myocardial infarction: relationship between treatment responses and survival during a 3-year follow-up. *Eur Heart J*. 1986;7:312-9.
- 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;2:883-6.
- Ramsdale DR, Faragher EB, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Cruickshank JM, et al. Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol. *Am Heart J*. 1982;103(4 Pt 1):459-67.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al; REACH Registry Investigators.  $\beta$ -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340-9.
- Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:5-11.
- Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:935-42.
- Wu E, Lee DC. Evaluación del riesgo tras infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:603-5.