

Infarto agudo de miocardio: sobre interrogantes y decisiones

Acute Myocardial Infarction: Questions and Decisions

ARTURO CAGIDE¹

Dos comunicaciones recientes desafiaron conceptos ampliamente aceptados por la comunidad cardiológica. En la primera se cuestiona que intervenciones eficaces en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) deben necesariamente ser efectivas en la disfunción ventricular post infarto agudo de miocardio (IAM). Con la segunda se abre un interrogante acerca de la utilidad de los betabloqueantes (BB) indicados en forma sistemática post IAM sin falla de bomba y, por extensión, en la cardiopatía isquémica en ausencia de angina de pecho.

Tan interesante como discutir en qué medida estos resultados impactan en la práctica clínica, es responder ciertos interrogantes que podrían o no justificar los hallazgos.

Ensayo EMPACT-MI

El EMPACT-MI (1) evaluó el efecto de la empagliflozina en el post IAM con FE_r, o con signos de IC.

Se incluyeron 6522 pacientes post IAM con hasta 14 días de evolución (seguimiento 18 meses), asignados aleatoriamente a control o empagliflozina. El estudio no demostró diferencia en la tasa combinada de reinternación por IC o muerte de cualquier causa.

Los interrogantes que surgen de este hallazgo son varios.

¿Por qué no hubo efecto si las intervenciones eficaces demostraron en forma incuestionable su eficacia en la disfunción ventricular post infarto?

Se podría concluir que la pregunta no corresponde, ya que sí hubo efecto sobre la reinternación, y que, si bien las gliflozinas demostraron reducción de la mortalidad en la IC crónica, se trató de un punto final secundario. Sin embargo diversos metaanálisis confir-

maron la reducción de la mortalidad cardiovascular y de la debida a cualquier causa. (2)

¿La falta de efecto se debe a haber seleccionado una población de bajo riesgo?

El riesgo bajo se evidencia por dos consideraciones:

- con las condiciones de inclusión los autores del estudio estimaron, en el cálculo original de la muestra, que se requerían 3313 pacientes, número que, por la baja tasa de eventos (6,6 % / año de muerte de cualquier causa o reinternación por IC), debió ser elevado a 5000.
- cuando se comparan los puntos finales de este estudio con los de gliflozinas en IC crónica (3,4), (Tabla 1), nuevamente se pone en evidencia que el estudio post IAM incluyó una población de mucho menor riesgo.

¿Los criterios de inclusión fueron incorrectos?

No parece ser el caso: el 60 % presentaban FE < 45 % y congestión asociada, 20 % solo FE < 45 % y los restantes, signos de congestión que requerían tratamiento.

Además se incluyeron otros criterios de riesgo (Tabla 2) asociados con pobre evolución post IAM.

¿Por qué esos criterios de riesgo no se traducieron en peor evolución clínica con mayor tasa de eventos?

Probablemente el riesgo inicial calculado, presuntamente elevado, incluía condiciones transitorias que luego se resolvieron espontáneamente con tratamiento.

Entre los probables mecanismos involucrados pueden citarse:

- recuperación del miocardio en riesgo (*stunning*), asociada a la alta tasa de reperfusión
- remodelado ventricular
- desaparición del estado inflamatorio propio de la fase aguda.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:257-259. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20785>

Dirección para correspondencia: Arturo Cagide. E-mail: arturo.cagide@hospitalitaliano.org.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Hospital Italiano de Buenos Aires

	EMPACT MI (1)	DAPA-HF (3)	EMPEROR Reduced (4)
Muerte CV / HIC (%)	5,7	15,6	21
HIC (%)	3,4	9,8	15,5
Muerte total (%)	3,8	9,5	10,7

CV: cardiovascular; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio

Tabla 1. Incidencia anual de eventos mayores en el grupo placebo de los estudios de empagliflozina post IAM (EMPACT-MI) y los estudios de gliflozinas en insuficiencia cardíaca crónica (DAPA-HF y EMPEROR-Reduced) (1,3,4).

- IAM en los 14 días previos
- FE < 45% reciente, o síntomas de congestión (requieren tratamiento)
- Factores adicionales (algunos de los siguientes) :
 - >65 años
 - FE reciente <35%
 - antecedentes de IAM, fibrilación auricular o diabetes
 - filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m²
 - elevación BNP / ácido úrico
 - elevación de presión pulmonar
 - obstrucción de 3 vasos coronarios
 - enfermedad vascular periférica
 - no estrategia de reperfusión

BNP: péptido natriurético tipo B; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio

Tabla 2. Criterios de inclusión en el estudio EMPACT-MI (1)

¿Hay otra intervención cuyo beneficio, aplicable solo al período post IAM alejado, sugiere recuperación de la función miocárdica?

En pacientes con IAM y FE <40% (previamente normal), la indicación de cardiodesfibrilador implantable debe postergarse hasta el día 40 luego del episodio agudo, y solo luego de haberse comprobado persistencia de la disfunción.

¿Por qué esas condiciones, presuntamente transitorias, no influyeron en el efecto favorable de otras intervenciones como el bloqueo neurohormonal con BB o inhibidores de la enzima convertidora?

Se trata de intervenciones evaluadas contra placebo que posiblemente generaron un escenario favorable que permitió la recuperación de la condición hemodinámica.

Por ejemplo, es probable que la tasa y éxito de la estrategia de reperfusión sea significativamente mayor en la actualidad que en la época en que se concretaron esos estudios, lo cual se traduce en un área de miocardio isquémico periinfarto potencialmente recuperable de mayor extensión.

El resultado del estudio EMPACT-MI en el post IAM, ¿cuestiona el efecto de las gliflozinas en la IC crónica?

Claramente no. Los ensayos clínicos son contundentes en cuanto a la reducción de la tasa combinada de muerte / reinternación por IC en pacientes con FE red. y FE preservada con signos de congestión.

¿En el IAM con FE <40 %, las gliflozinas deben indicarse al alta o en la atención ambulatoria?

La administración al alta se asocia probablemente con mayor *compliance*. Post alta, luego de confirmarse FE <40 %, es una opción factible. En este caso se requiere sistematizar la consulta ambulatoria en las siguientes dos semanas. Esta propuesta ha demostrado un beneficio que se extiende más allá de la indicación de gliflozinas, resultando además, una estrategia global que reduce las reinternaciones.

Ensayo REDUCE-AMI

Este estudio (5) aleatorizado, abierto, pragmático anidado en una cohorte observacional de 3 nacio-

nes comparó en 5020 pacientes con IAM de hasta 7 días de evolución y FE preservada ($\geq 50\%$) en seguimiento medio de 3,5 años, el tratamiento con BB (bisoprolol 5 mg o metoprolol 100 mg diarios) y sin BB sobre la tasa combinada de muerte de cualquier causa o IAM.

Los interrogantes de interés clínico por afectar la toma de decisiones son los siguientes:

¿Es el resultado del estudio concluyente para no indicar BB luego del IAM con FE $\geq 50\%$.

El diseño abierto, el diagnóstico de IAM obtenido directamente de la base de datos del registro y el cruzamiento (18 % con BB suspendieron la medicación, y un 14 % no tratado la recibió), son factores limitantes pero posiblemente no concluyentes en cuanto al resultado negativo.

¿La ausencia de efecto se debe a haber incluido, nuevamente, una población de bajo riesgo?

En el diseño del ensayo inicialmente se estimó una incidencia del punto final (muerte de cualquier causa o IAM) de 7,2 % / año que resultó ser en el desarrollo del estudio menor al 3 % / año por lo que la muestra se recalculó en 5 000 pacientes. La muerte de cualquier causa fue aproximadamente 1,2 % /año, claramente muy baja. El estudio no tenía potencia estadística suficiente.

¿La FE preservada ($>50\%$) es un criterio suficiente para seleccionar una población de bajo riesgo no susceptible de ser tratada con BB?

Otros factores más allá de la FE condicionan el pronóstico post IAM. En el REDUCE-AMI, la edad (65 años), la diabetes en solo el 13%, el IAM previo en el 7 %, la fibrilación auricular en $<1\%$, el supradesnivel del segmento ST en solo el 33 % y obstrucción de solo un vaso coronario en el 55 %, son variables asociadas a bajo riesgo. Bajo otras condiciones el paciente con IAM puede ser de mayor riesgo aún cuando la FE sea $>50\%$.

¿Cómo se traslada a la práctica el resultado de este ensayo?

En el IAM con FE reducida la indicación de BB es firme. Con FE preservada, hasta disponer de nueva información, la indicación de BB se fundamenta en las condiciones asociadas que determinan el riesgo global del paciente.

La problemática de la indicación de BB con función preservada, ¿quedó zanjada con este estudio?

Definitivamente no. Otros ensayos en fase de desarrollo traerán la respuesta definitiva.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses:

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Ver formulario de conflicto de intereses del autor en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024;390:1455-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>.
2. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
5. Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024 18;390:1372-1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>.