

Resúmenes de artículos

El tratamiento a largo plazo con carvedilol en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y disfunción ventricular izquierda reduce la mortalidad y la recurrencia de infarto de miocardio no fatal

Artículo: The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the Capricorn randomised trial. Lancet 2001;357:1385-90.

Antecedentes: diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el efecto beneficioso de los bloqueadores beta sobre la mortalidad de los pacientes con IAM, pero ninguno de ellos fue diseñado para analizar los efectos en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca durante el ingreso hospitalario.

Objetivo: verificar la hipótesis de que la incorporación del carvedilol al tratamiento médico estándar de los pacientes con IAM que presentan disfunción ventricular izquierda, con o sin insuficiencia cardíaca, disminuye la mortalidad y la morbilidad.

Diseño: ensayo clínico aleatorio.

Lugar: 163 centros en 17 países.

Pacientes (tabla 1; fig. 1)

Criterios de inclusión: pacientes de 18 años o más con IAM 3 a 21 días antes de la aleatorización, tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA) durante al menos 48 h, con una dosis estable durante más de 24 h salvo intolerancia a ECA y alguno de los siguientes signos:
a) fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ medida mediante ecocardiografía bidimensional o ventriculografía de contraste o isotópica, y
b) índice de motilidad segmentaria $\geq 1,3$.

Tabla 1. Características generales

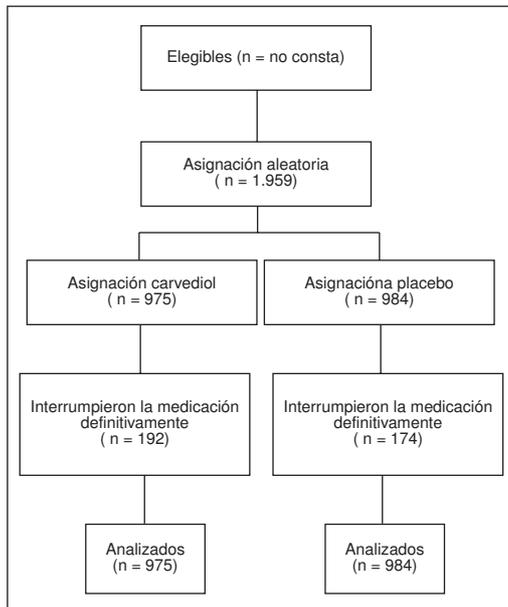
	Grupo carvedilol (n = 975)	Grupo placebo (n = 984)
Edad, años (media)	63	63
Sexo (varones)	716 (73%)	724 (74%)
FEVI (%)	32,9%	32,7%
Localización del IAM		
Anterior	572 (59%)	536 (54%)
Inferior	205 (21%)	205 (21%)
Otra	198 (20%)	243 (25%)
Antecedentes de interés		
Infarto de miocardio antiguo	299 (31%)	290 (29%)
Diabetes mellitus	207 (21%)	230 (23%)
Revascularización previa	118 (12%)	107 (11%)
Trombólisis/angioplastia primaria	442 (45%)	465 (47%)
Medicación a la asignación aleatoria		
Inhibidor de la ECA	953 (98%)	955 (97%)
Aspirina	838 (86%)	847 (86%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ECA: enzima de conversión de la angiotensina II.

Criterios de exclusión: *a)* angina inestable; *b)* presión arterial sistólica < 90 mmHg; *c)* hipertensión no controlada; *d)* frecuencia cardíaca < 60 lat/min; *e)* diabetes mellitus tipo 1 inestable; *f)* tratamiento crónico con bloqueadores beta por una indicación que no fuera insuficiencia cardíaca; *g)* tratamiento con agonistas β_2 inhalados, y *h)* tratamiento con esteroides.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca adecuadamente tratada con diuréticos e inhibidores de la ECA durante la fase aguda del infarto fueron incluidos en el estudio, pero se excluyó a aquellos con insuficiencia cardíaca no controlada o que continuaran requiriendo diuréticos intravenosos o fármacos inotrópicos después de la fase aguda.

Figura 1.

**Intervenciones que se comparan:**

Grupo tratamiento: carvedilol a la mayor dosis que fuera tolerada hasta un máximo de 25 mg dos veces al día. La dosis inicial fue de 6,25 mg. Si esta dosis era tolerada, se continuó la misma dosis dos veces al día. Si no era tolerada la dosis inicial se repitió la misma dosis o se redujo a la mitad y, si aun así no era tolerada, el paciente no recibió ninguna medicación. Cuando el paciente toleró la dosis inicial fue valorado cada 3 a 10 días y la dosis se aumentó hasta el siguiente nivel si no existían efectos adversos ni evidencia de insuficiencia cardíaca y si la frecuencia cardíaca era superior a 50/lát/min y la presión arterial sistólica superior a 80 mmHg.

Grupo control: placebo.

Asignación aleatoria: sí. No se refiere en el texto si la asignación se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí para el paciente y para los investigadores.

Desenlaces principales: mortalidad por cualquier causa.

Período de seguimiento medio: 1,3 años.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales: (tabla 2). No consta la información sobre efectos adversos.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: no consta.

La coordinación del estudio fue llevada a cabo por Roche Pharmaceuticals y Glaxo SmithKline.

Tabla 2. Resultados

	Desenlaces
Riesgo de fallecimiento por cualquier causa en el grupo placebo	151/984 (15,3%)
Riesgo de fallecimiento por cualquier causa en el grupo carvedilol	116/975 (11,9%)
RR (IC del 95%)	0,78 (0,62-0,97)
RRR (IC del 95%)	22,% (2,7-42,2)
RRA (IC del 95%)	3,4% (0,4-6,5%)
NNT (IC del 95%)	29 (15-241)

Para el desenlace definido como la combinación de fallecimiento por cualquier causa o ingreso hospitalario por horario cardiovascular, la RRR (IC del 95%) fue del 6,5% (-4,9 a 17,9%) y la RRA (IC del 95%) fue del 2,4% (-1,8 a 6,7%). (Véase glosario pag. 68)

Conclusiones de los autores: el tratamiento a largo plazo con carvedilol en pacientes que han sufrido un IAM complicado con disfunción ventricular izquierda reduce tanto la mortalidad por cualquier causa como la mortalidad de causa cardiovascular y la recurrencia de infarto de miocardio no fatal.

Conclusiones de los revisores: la extrapolación de los resultados de este estudio a la población general de pacientes con IAM presenta las siguientes limitaciones: *a)* no se puede saber cuál es la población diana porque se desconoce el número de pacientes elegibles; *b)* no se refiere la incidencia de insuficiencia cardíaca clínica en cada uno de los grupos de estudio; *c)* las pérdidas por abandono del tratamiento son elevadas (un 20% entre los pacientes del grupo carvedilol) y no se refieren las características de los pacientes que requirieron interrupción del tratamiento ni los efectos adversos, y *d)* es probable que los pacientes con disfunción ventricular grave (p.ej., insuficiencia cardíaca Killip III o IV) no estén adecuadamente representados en la población de estudio, si se tiene en cuenta que la mortalidad del grupo de pacientes que recibió placebo en este estudio es inferior a la reportada en otros estudios que analizaron el efecto sobre la mortalidad de un inhibidor de la ECA en pacientes con IAM e insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda (estudio AIRE: mortalidad tras seguimiento medio de 15 meses, el 17% en el grupo tratado con ramipril; estudio TRACE: mortalidad al año, el 22% en el grupo tratado con trandolapril).

Otras referencias

- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730-8.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JJE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye TA, Basta L, Brown E, Cuddy T, et al. On behalf the SAVE investigators. Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-777.
- 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;342:821-8.

Glosario

RR (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de fallecimiento en el grupo tratado con carvedilol dividido por el riesgo en el grupo tratado con placebo.

RRR (reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en la incidencia de un hecho adverso (p.ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(1 - RR) \times 100\%$.

RRA (reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo en el grupo tratado con carvedilol menos el riesgo en el grupo tratado con placebo, expresada en porcentaje. Se calcula $(R_t - R_c) \times 100$.

NNT (número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso. Se calcula dividiendo 100 por la RRA.