

# Amiodarona y dispersión del intervalo QTc en el infarto agudo de miocardio

D. BENDER, C. GAGLIANO, A. CAGIDE <sup>Δ</sup>, C. BELZITI <sup>Δ</sup>, J. MARTINEZ MARTINEZ <sup>Δ</sup>, M. CIRUZZI <sup>Δ</sup>, A. SINISI <sup>Δ</sup>, O. SCAPIN, J. CARBAJALES <sup>\*</sup>, L. GIROTTI <sup>Δ</sup>, M. V. ELIZARI <sup>Δ°</sup>, en nombre de los Investigadores del Estudio GEMICA

Servicio de Cardiología, Hospital Municipal J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires

<sup>\*</sup> Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Dr. Luis Girotti, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

<sup>°</sup> Fellow ACC - FAHA

## Antecedentes

La dispersión del intervalo QTc (diferencia entre el QTc máximo y el QTc mínimo) en el electrocardiograma de 12 derivaciones refleja las variaciones en la repolarización ventricular y es significativamente mayor en los pacientes con arritmias. Los efectos de la amiodarona sobre la dispersión del intervalo QTc en el infarto agudo de miocardio no han sido publicados previamente.

## Material y método

La dispersión del intervalo QTc fue determinada en 193 pacientes (144 hombres; edad media 61 ± 12 años) incluidos en el GEMICA, estudio multicéntrico en curso, doble-ciego, randomizado, de administración de amiodarona (intravenosa y oral 9,9 g en los primeros 10 días de un infarto agudo de miocardio) *versus* placebo. El QTc fue medido en 11 ± 1 derivaciones a los 10 ± 6 días del inicio del cuadro.

## Resultados

El intervalo RR medio en el grupo tratado con amiodarona (961 ± 175 mseg) fue significativamente mayor que el del grupo placebo (876 ± 160 mseg) (p < 0,0005). Los valores del intervalo QTc máximo y de la dispersión del intervalo QTc analizados en forma global y separados de acuerdo con la localización del infarto, la clase funcional Killip y Kimball y los tratamientos asociados, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. La dispersión del intervalo QTc fue significativamente mayor en los infartos anteriores.

## Conclusiones

El presente estudio muestra que la dispersión anormal del intervalo QTc observada durante la fase aguda del infarto agudo de miocardio no se modificó en aquellos pacientes que recibieron dosis altas de amiodarona. Por el efecto proarrítmico que se puede generar si se incrementa aún más la dispersión del intervalo QTc, este hallazgo, señalado por primera vez en esta patología, confiere una mayor seguridad al uso de la amiodarona como antiarrítmico en esta circunstancia. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (2): 147-151.

*Palabras clave* Dispersión QTc - Infarto agudo de miocardio - Amiodarona

Un incremento en la dispersión de la recuperación de la excitabilidad en las fibras del miocardio ventricular genera un sustrato que predispone al desencadenamiento de arritmias graves. (1-3)

En clínica, el único procedimiento que nos permite determinar la duración de la recuperación ventricular es la medición del intervalo QT. Campbell y colaboradores hallaron diferencias pequeñas, pero

consistentes, entre la duración de los intervalos QT en las diferentes derivaciones del electrocardiograma de superficie y sugirieron que esta variabilidad, denominada por ellos dispersión del intervalo QT y expresada como la diferencia entre el QT más largo y más corto, cuando alcanza valores mayores que los obtenidos en sujetos normales podría estar reflejando trastornos de la recuperación ventricular. (4) Esta hipótesis se ha visto reforzada por estudios que mostraron que pacientes con diversas patologías y arritmias ventriculares presentaban una dispersión del intervalo QT mayor que la observada en aquellos que, con patologías similares, no tenían arritmias y que en la insuficiencia cardíaca avanzada la dispersión del intervalo QT tiene un valor predictivo alto para muerte súbita. (5, 6)

Recientemente, diversos trabajos han mostrado que el infarto agudo de miocardio (IAM) incrementa significativamente la dispersión del intervalo QT y que esto puede ser premonitorio de la aparición de arritmias. (7-10)

Los efectos de las drogas antiarrítmicas sobre la dispersión de la recuperación de la excitabilidad han recibido poca atención clínica y algunos estudios han comprobado que puede ser una herramienta útil en la determinación de la eficacia y, principalmente, de la seguridad del fármaco. Un aumento en la dispersión del intervalo QT en pacientes que reciben drogas de la clase Ia, como quinidina, procainamida y disopiramide, se ha visto asociado con *torsades de pointes*. (11) Por el contrario, en el síndrome de QT largo congénito, los betabloqueantes controlan los síntomas a pesar de que no cambian la dispersión del intervalo QT. (12) A su vez, en pacientes recuperados de un infarto de miocardio, el sotalol, un antiarrítmico del grupo III, provocó la prolongación de la repolarización ventricular pero redujo la dispersión del QT. (13)

Cabe esperar también que la prolongación de la repolarización ventricular que causa la amiodarona sea muy homogénea y que por lo tanto no afecte la dispersión del intervalo QT. Esto sólo ha sido confirmado en series reducidas de pacientes con patologías crónicas y se desconoce que ocurra en el curso de la fase aguda del infarto de miocardio. (11, 14)

El propósito de este estudio fue establecer si hubo, al alta hospitalaria, diferencias en la dispersión del intervalo QTc entre los pacientes que, con un IAM, recibieron desde las primeras horas dosis altas de amiodarona o de placebo.

## MATERIAL Y METODO

El GEMICA es un estudio en curso, multicéntrico, doble ciego, randomizado, que compara los efectos sobre la mortalidad a 6 meses de la amiodarona (1.350 mg iv/día/2 días más 1.200 mg oral/día/4 días, continuando con 400 mg/día hasta el cuarto mes y fi-

nalmente 200 mg/día hasta los 6 meses) *versus* placebo. Desde marzo de 1994 a mayo de 1995, la dispersión del intervalo QT corregida para la frecuencia cardíaca (QTcD = QTc máximo — QTc mínimo) fue medida por dos observadores no informados sobre la evolución clínica ni el tratamiento recibido, en el electrocardiograma de 193 de 988 pacientes enrolados en el GEMICA con un IAM, al momento de su alta hospitalaria (10 ± 6 días después del comienzo del cuadro).

## Criterios de inclusión en el GEMICA

Fueron incorporados al estudio todos los pacientes que llegaron dentro de las primeras 24 horas del inicio de un IAM y con por lo menos 2 de los 3 criterios siguientes: dolor de más de 30 minutos, cambios electrocardiográficos y elevación enzimática mayor al doble de los valores normales.

## Criterios de exclusión del GEMICA

1) Clase funcional Killip y Kimball C o D; 2) tratamiento previo con amiodarona; 3) presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg; 4) frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto; 5) bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado; 6) arritmias ventriculares refractarias a la lidocaína; 7) arritmias supraventriculares refractarias a los betabloqueantes, bloqueantes cálcicos o digital; 8) hipo o hipertiroidismo; 9) embarazo; 10) intervalo QTc mayor de 500 mseg; 11) impedimentos para realizar un seguimiento alejado; y 12) consentimiento denegado.

## Determinación de la dispersión del intervalo QTc (QTcD)

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones seleccionado para el estudio fue obtenido a 25 mm/seg y debía tener por lo menos 4 complejos QRS por derivación. No fueron analizados los ECG sin ritmo sinusal, con bloqueos de rama o trastornos de conducción intraventriculares o con menos de 7 derivaciones aptas para la medición.

El intervalo QT fue medido en cada derivación desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T, definiéndose éste como la intersección de la tangente a la rama descendente de la onda T con la isoelectrica T-P.

El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) fue determinado aplicando la fórmula de Bazet ( $QTc = QT / \text{raíz cuadrada RR}$ ).

La QTcD fue definida como la diferencia entre el QTc máximo — QTc mínimo expresada en mseg.

Mediante un estudio piloto se determinó que la variabilidad intra e interobservador fue menor de 4%.

## Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media ± DS,

**Tabla 1**  
Características demográficas

	Población total	Placebo	Amiodarona
Número	193	105	88
Edad (años)	61 ± 12	61 ± 14	59 ± 12
Hombres (%)	75	70	82

en milisegundos, y fueron analizados mediante la prueba t de Student para datos no apareados (2 colas), estableciéndose como diferencia significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las Tablas 1 y 2 sintetizan las principales características clínicas de los pacientes estudiados. La población se caracterizó por ser de edad no avanzada, tener una distribución similar entre infartos anteriores e inferiores y presentar, en un 79%, una clase funcional A de la clasificación de Killip y Kimball, condiciones que identifican a esta serie como de bajo riesgo. El grupo tratado con amiodarona, comparado con el grupo que recibió placebo, estuvo más comprometido, al tener más infartos anteriores (61% *versus* 36%) y pacientes con una clase funcional Killip y Kimball B (22% *versus* 8%). Las tasas de utilización de trombolíticos (66%) y particularmente de betabloqueantes (72%) en el grupo tratado (68%) fueron altas.

El número de derivaciones analizadas en cada grupo fue similar ( $11 \pm 1$ ).

La Tabla 3 muestra que el intervalo RR en el grupo tratado con amiodarona fue significativamente mayor que en el grupo placebo ( $p < 0,0005$ ), así como también en el grupo que recibió amiodarona sin betabloqueantes (amiodarona pura) *versus* placebo puro ( $p < 0,006$ ); pero esta diferencia no fue significativa cuando se comparó la duración media del intervalo RR entre el grupo que fue medicado con amiodarona asociada a betabloqueantes y los que recibieron únicamente betabloqueantes.

La comparación del QTc máximo y de la disper-

**Tabla 2**  
Características clínicas y tratamientos concomitantes

	Población total		Placebo		Amiodarona	
	N	%	N	%	N	%
IAM anterior	92	(48)	38	(36)	54	(61)
IAM inferior	101	(52)	67	(64)	34	(39)
Killip-Kimball A	153	(79)	92	(88)	61	(69)
Killip-Kimball B	27	(14)	8	(8)	19	(22)
Killip-Kimball C	13	(7)	5	(5)	8	(9)
Betabloqueantes	138	(72)	78	(74)	60	(68)
Trombolíticos	129	(66)	66	(52)	63	(71)

La clase funcional, de acuerdo con la clasificación de Killip y Kimball, se refiere a los valores máximos alcanzados durante la internación.

sión del intervalo QTc, analizados en forma global y separados de acuerdo con la localización del infarto, la clase funcional Killip y Kimball y los tratamientos asociados (Tabla 4), no mostró diferencias significativas entre el grupo placebo y amiodarona. La dispersión del intervalo QTc fue significativamente mayor en los infartos anteriores.

## DISCUSION

Los resultados de este estudio demuestran que la administración iv y oral de altas dosis de amiodarona, desde las primeras horas del infarto de miocardio, no modifica en el corto plazo la dispersión anormal del intervalo QTc que se observa en este cuadro. Este hallazgo debe ser considerado como un efecto inicial beneficioso de la amiodarona, pero la farmacocinética particular de esta droga nos exige ser cautelosos en la extrapolación de estos resultados a pacientes bajo tratamiento crónico. En efecto, es conocido el tiempo largo que suele mediar entre el comienzo de la terapia y la acción terapéutica máxima, lo que ha dado lugar, como en nuestro estudio, al uso de regímenes de carga para abreviar dicho lapso.

Mediante estudios electrofisiológicos seriados en

**Tabla 3**  
Valores de los intervalos RR (mseg)

Placebo (n = 105)	876 ± 160	}	*		
Amiodarona (n = 88)	961 ± 175				
Placebo sin betabloqueantes (placebo puro) (n = 28)	812 ± 151	}	**		
Amiodarona sin betabloqueantes (amiodarona pura) (n = 28)	930 ± 153				
Placebo con betabloqueantes (n = 78)	932 ± 158			}	NS
Amiodarona con betabloqueantes (n = 60)	985 ± 175				

\*  $p < 0,0005$ ; \*\*  $p < 0,006$ ; NS = no significativo.

**Tabla 4**  
Valores de QTc máximo y dispersión del intervalo QTc

	Placebo	Amiodarona	p
QTc máximo	464 ± 40	473 ± 50	NS
QTcD	64 ± 33	60 ± 38	NS
QTcD IAM anterior	74 ± 29	71 ± 39	NS
QTcD IAM inferior	59 ± 32	50 ± 33	**
QTcD Killip-Kimball A	63 ± 32	58 ± 34	NS
QTcD Killip-Kimball B	65 ± 34	74 ± 51	NS
QTcD Killip-Kimball C	73 ± 26	59 ± 42	NS
QTcD con betabloqueantes	65 ± 36	60 ± 36	NS
QTcD sin betabloqueantes	61 ± 32	68 ± 32	NS
QTcD con trombolíticos	66 ± 33	62 ± 33	NS

\*  $p < 0,02$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; NS = no significativo.

pacientes, en su gran mayoría con cardiopatía isquémica crónica y arritmias ventriculares malignas, sometidos a tratamiento con dosis altas de amiodarona, Mitchell y colaboradores (15) observaron que los efectos bloqueantes sódico, cálcico y adrenérgico se alcanzaban a pleno a las dos semanas de tratamiento; pero que los efectos sobre el intervalo QT y los períodos refractarios ventriculares, aun cuando se modificaban significativamente en igual lapso, no eran máximos hasta las 6 a 10 semanas. En correspondencia con esto, el grupo tratado de nuestra serie mostró un intervalo RR significativamente mayor que el del grupo placebo; pero la duración máxima del intervalo QTc, si bien aumentó, no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

La acción homogeneizante de la amiodarona sobre la recuperación ventricular sugiere que a largo plazo debería acortar o al menos no modificar la dispersión del intervalo QT; esto podremos saberlo cuando estos pacientes sean analizados bajo tratamiento crónico.

Otros hallazgos merecen un comentario especial. La amiodarona y los betabloqueantes causaron una respuesta cronotrópica similar, pero cuando ambas drogas se asociaron no se observó un efecto sinérgico. Este dato, inédito y sorprendente, deberá ser tenido en cuenta frente a situaciones en las cuales dicha asociación resulte necesaria, aunque existen los temores lógicos de inducir una bradicardia extrema.

No se conocía el efecto de los betabloqueantes sobre la dispersión del intervalo QT en el IAM y en nuestra serie no encontramos que la modificaran. Este resultado está de acuerdo con la poca probabilidad de que el bloqueo del tono simpático pueda producir cambios significativos en la duración de la recuperación ventricular.

Una reducción en la dispersión del intervalo QT ha sido señalada en los pacientes con reperfusión exitosa mediante trombolíticos demostrada por cinescoronariografía. (16) El diseño de nuestro estudio sólo nos permitió establecer que la dispersión del intervalo QTc no fue diferente en aquellos que los recibieron.

La dispersión del intervalo QTc fue significativamente mayor en los infartos anteriores, un hallazgo ya señalado por otros autores. (13) Sin embargo, debemos destacar que resulta imposible saber si esta diferencia es inherente a un hecho real o a las características del procedimiento utilizado. Se sabe que la mayor prolongación del intervalo QT se registra en las derivaciones más cercanas al sitio del infarto, fenómeno que puede entonces medirse muy bien en las derivaciones precordiales de un infarto anterior, pero no en un infarto inferior, donde las derivaciones del electrocardiograma convencional están alejadas del área necrosada.

### Consideraciones sobre la metodología

Otros autores, en la búsqueda de mayor precisión, han empleado para la medición del intervalo QT registros electrocardiográficos de 12 derivaciones simultáneas obtenidos a 50 mm/seg, ampliación por fotocopiado y sistemas digitalizados de computación. (5, 17, 18) Sin dejar de reconocer las posibles limitaciones de la metodología empleada, tratamos de compensar parte de las mismas mediante la determinación del intervalo QTc, lo cual atempera, cuando no se utilizan derivaciones simultáneas, las diferencias inducidas en él por las variaciones en la longitud del ciclo cardíaco. Se ha demostrado que una mayor velocidad del registro no mejora la medición del intervalo QT, al causar una menor definición de la onda T. (5) En cuando a la medición manual, se efectuó un estudio sobre la variabilidad en las determinaciones entre los observadores, el cual arrojó un valor aceptable.

Sin lugar a dudas, el aspecto más crucial de la metodología es la dificultad en definir el final de la onda T, especialmente en presencia de ondas U o P superpuestas. Consideramos que la decisión de utilizar la intersección entre la tangente a la rama descendente de la onda T con la línea TP, salva en buena medida este inconveniente.

### CONCLUSIONES

Los resultados muestran que la dispersión anormal del intervalo QTc observada durante la fase aguda del infarto de miocardio no se modificó en aquellos pacientes que recibieron altas dosis de amiodarona. Por el efecto proarrítmico que puede causar el incremento de la dispersión del intervalo QTc, este hallazgo, señalado por primera vez en esta patología, confiere una mayor seguridad a los efectos antiarrítmicos ya conocidos.

### SUMMARY

#### AMIODARONE AND QTc INTERVAL DISPERSION IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

##### Background

QTc dispersion (defined as the difference between the maximal and the minimal QTc intervals in any of 12 surface electrocardiographic leads) has been suggested as an index of heterogeneity of repolarization within the ventricles. It has been found that QTc dispersion is increased in patients suffering from serious arrhythmic events as compared with those without them. The effect of amiodarone on QTc dispersion has not been reported yet in patients with an acute myocardial infarction.

### Methods

QTc dispersion was measured in 193 patients (144 men, 49 women; mean age  $61 \pm 12$  years old) in the early stage of an acute myocardial infarction. All patients belonged to the ongoing GEMICA trial which is a multicenter, double-blind, placebo controlled study of amiodarone administration (9.9 grams of intravenous and oral amiodarone in the first 10 days of the acute stage). QTc intervals were measured in at least 10 leads of the surface ECG at  $10 \pm 6$  days after the onset of infarction.

### Results

The mean RR interval in the amiodarone group was significantly greater ( $961 \pm 175$  msec) than in the placebo group ( $876 \pm 160$  msec);  $p < 0.0005$ . When the maximal QTc and QTc dispersion were analyzed, taking into account the location of the infarction, Killip-Kimball class and any associated drug treatment, no significant differences were found between the amiodarone and placebo groups. The same was found when the maximal QTc dispersion were compared in both groups as a whole. To be noted, QTc dispersion was significantly greater in anterior wall myocardial infarction.

### Conclusions

The results of this study showed that abnormal QTc dispersion during acute phase of myocardial infarction was not modified by high doses of amiodarone. If an increase of QTc dispersion may have proarrhythmic effects, our findings strongly support the hypothesis that amiodarone can be safely used as antiarrhythmic under these circumstances.

**Key words** QTc dispersion - Acute myocardial infarction - Amiodarone

### BIBLIOGRAFIA

- Han J, Moe GK. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964; 14: 44-60.
- Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmia dependant on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983; 67: 1356-1357.
- Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 1977; 94: 603-610.
- Campbell RWF, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J* 1985; 6 (Suppl D): 81-85.
- Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511-514.
- Barr CS, Naas AA, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion: a predictor of sudden, unexplained death in congestive cardiac failure (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1994; 392A.
- Mirvis DM. Spatial variation of the QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 625-631.
- Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. Increased QT dispersion in patients with ventricular fibrillation following myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84 (Supl II): 61.
- Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1995; 73: 32-56.
- Uppal P, Sharma PP, Ahmed R, Sarma JSM, Urman M, Farahi J y col. QT dispersion in normal subjects and patients with myocardial infarction (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1994; 39: 848.
- Hii JTY, Wyse G, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation* 1992; 86: 1376-1382.
- Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol* 1992; 69: 634-638.
- Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RWF. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423-427.
- Cui G, Sager PT, Singh BN, Sen L. Effects of amiodarone and quinidine on depolarization, JT interval and dispersion in patients with intraventricular conduction delay (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1994; 179A.
- Mitchell LB, Wyse G, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. *Circulation* 1989; 80: 34-42.
- Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 94-100.
- Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 508-510.
- de Bono DP, Bhullar HK, Goddard WP. Automated measurement of QT dispersion identifies patients at risk from ventricular tachycardia (abstract). *Eur Heart J* 1992; 13: 369.