

Trabajo premiado

Efecto de la administración precoz de amiodarona sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio. Resultados del estudio GEMICA

J. CARBAJALES*, J. MARTINEZ MARTINEZ^Δ, C. BELZITI^Δ, M. CIRUZZI^Δ, A. SINISI, O. SCAPIN, J. GARGUICHEVICH, L. GIROTTI^Δ, M. ELIZARI^Δ, A. CAGIDE^Δ, en representación de los investigadores del estudio GEMICA, Grupo GEMA, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/96 Aceptado: 10/96

Dirección para separatas: Dr. Marcelo Elizari, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

[◦] FACC

Antecedentes

Varios estudios han demostrado que la amiodarona reduce significativamente la mortalidad posinfarto de miocardio. Sin embargo, ninguna investigación ha explorado los efectos de esta droga desde las primeras horas de la oclusión coronaria.

Material y método

GEMICA, un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado de administración precoz intravenosa y oral de amiodarona *versus* placebo, agregada a la terapéutica convencional, tuvo como objetivo principal demostrar si la amiodarona disminuía la mortalidad intra y extrahospitalaria en un seguimiento a 6 meses de los pacientes que con un infarto agudo de miocardio clase funcional Killip y Kimball A y B, fueran admitidos en las unidades coronarias de los centros investigadores dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas. Inicialmente las dosis de amiodarona/placebo empleadas fueron: 1.350 mg intravascular por día durante 2 días junto a 1.200 mg oral/día/4 días, seguido de 400 mg oral/día hasta los 3 meses y luego de 200 mg oral/día hasta la finalización del estudio (180 días), las cuales después de incluidos 516 pacientes fueron cambiadas por 600 mg intravascular/día asociados a 800 mg oral/día durante los primeros 2 días y luego 400 y 200 mg oral/día hasta los 3 y 6 meses, respectivamente.

Resultados

Mil setenta y tres pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 539 recibieron amiodarona y 534 placebo. La mortalidad global fue del 10,72%, 11,69% en el grupo tratado con amiodarona y 9,74% en el grupo placebo ($p = NS$). Hubo una menor tendencia a sufrir muerte súbita o por reinfarto, como asimismo a padecer angina posinfarto y eventos arrítmicos en los pacientes que recibieron amiodarona, pero en ninguna de estas variables las diferencias respecto de los que recibieron placebo alcanzaron a ser significativas.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio muestran que en el corto y largo plazo la amiodarona no reduce la mortalidad ni la incidencia de los principales eventos cardíacos en los pacientes afectados de un infarto de miocardio. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (2): 133-140.

Palabras clave Infarto de miocardio - Amiodarona - Mortalidad

Aún cuando en los últimos años el empleo de nuevos procedimientos terapéuticos, particularmente los agentes trombolíticos y la aspirina, han reducido significativamente la mortalidad causada por el infar-

to agudo de miocardio, aproximadamente un 12% de los pacientes fallecen estando internados en el hospital. Estas muertes acontecen en un 66% de los casos dentro de las 48 horas siguientes a la oclusión

coronaria. Posteriormente, la mortalidad al año es de un 10%, ocurriendo la mayoría de los decesos en los primeros 6 meses de seguimiento. Por lejos la principal causa de estas muertes es la insuficiencia cardíaca, siguiéndole por orden de incidencia las causas mecánicas y finalmente las arritmias ventriculares.

Recientemente diversos trabajos han tratado de demostrar si la administración precoz de otras drogas con efectos sobre el miocardio isquémico o las condiciones hemodinámicas imperantes en el infarto agudo, podrían aportar un beneficio adicional. Así, el estudio CONSENSUS II, que utilizó al ingreso enalapril intravenoso seguido de enalapril oral, no mostró mejores resultados. (1) Igual hallazgo obtuvo el estudio ISIS-4 empleando mononitrato y magnesio intravenoso (mortalidad a 35 días, 6,98% *versus* 7,22% en el grupo placebo). (2)

Por otro lado, si bien el estudio ISIS-1 mostró resultados positivos con el empleo intravenoso de los betabloqueantes, su impacto real en la población afectada con un infarto agudo de miocardio ha sido mínima dada la baja tasa de utilización (por ejemplo, 4,5% de los pacientes incorporados en el Reino Unido al estudio ISIS-4). (2, 3) Además, por el contrario, el estudio GUSTO I registró un incremento en la mortalidad de los pacientes que recibieron estos agentes por vía parenteral. (4) Hasta la fecha, únicamente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, administrados precozmente en forma oral, han demostrado disminuir, aunque modestamente, la mortalidad ocasionada por el infarto agudo de miocardio. (2, 5)

Estos hallazgos parecerían sugerir que las posibilidades han sido agotadas y que las perspectivas deben apuntar exclusivamente hacia los medios que aceleren la apertura del vaso ocluido. Sin embargo, queda aún preguntarse si ha sido explorado todo el arsenal terapéutico disponible capaz de actuar sobre el tejido isquémico. En tal sentido, la amiodarona parece ser la única droga con propiedades para aportar beneficios en la evolución de los pacientes afectados con un infarto agudo de miocardio, que aún no ha sido totalmente investigada.

Los estudios clínicos BASIS y el de Ceremuzynski y colaboradores han demostrado que la amiodarona reduce significativamente la mortalidad posinfarto de miocardio, en tanto que otros dos grandes estudios, EMIAT y CAMIAT, explorando el efecto de la amiodarona sobre un objetivo similar, comprobaron una disminución en la incidencia de muerte por arritmia. (6-8) Asimismo, los estudios GESICA y EPAMSA han señalado resultados promisorios con el uso de la amiodarona en pacientes con insuficiencia cardíaca. (9, 10) Sin embargo, ninguna investigación se ha llevado a cabo evaluando la acción de la amiodarona en la fase precoz del infarto, en donde

necesariamente la droga debería ser administrada por vía intravenosa. En este contexto, la amiodarona podría interactuar favorablemente con otras intervenciones que reducen la mortalidad, tales como la aspirina y los agentes trombolíticos. A su vez, a los reconocidos efectos antiarrítmico y vasodilatador coronario y sistémico, se les sumaría la ventaja de su acción antiadrenérgica y bradicardizante, sin las limitaciones que para su uso plantean los agentes betabloqueantes.

Por lo tanto, nosotros diseñamos un estudio multicéntrico prospectivo randomizado doble ciego para determinar si la administración intravenosa y oral de amiodarona desde las primeras horas de comenzado el cuadro puede mejorar la evolución a corto y largo plazo de los pacientes afectados de un infarto de miocardio, en comparación con las estrategias terapéuticas corrientes.

MATERIAL Y METODO

La inclusión de pacientes al estudio comenzó en marzo de 1994 y fue completada en julio de 1995, participando 65 unidades coronarias de 63 hospitales distribuidos en el ámbito de la Capital Federal y ciudades del interior de la Argentina y 2 en la República Oriental del Uruguay (ver listado en el apéndice). El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Seguridad y Monitoreo del estudio y por el Comité de Ética de cada centro de investigación participante. Ambos comités recomendaron un procedimiento de consentimiento por el cual los pacientes fueran informados del estudio tan pronto sus condiciones clínicas les permitieran comprender con claridad sus características.

Criterios de inclusión y exclusión de pacientes al estudio

Fueron incorporados al estudio todos los pacientes que se internaron con un infarto agudo de miocardio dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas. El diagnóstico de infarto se sustentó en la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: dolor precordial prolongado (más de 30 minutos) sin respuesta a la nitroglicerina, elevación o depresión sostenida del segmento ST o aparición de nuevas ondas Q y/o duplicación del valor normal de la enzima fosfocreatinaquinasa.

No fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes en quienes se comprobara, al momento de la randomización, algunas de las siguientes condiciones: imposibilidad de seguimiento en los 6 meses posteriores al infarto, presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto, intervalo PR mayor a 240 mseg, bloqueo auriculoventricular de tercer grado, intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mayor a 500

mseg, bloqueos intraventriculares, insuficiencia cardíaca severa grado Killip y Kimball C y D, arritmias supraventriculares o ventriculares que a juicio del investigador debieran ser tratadas con amiodarona, epilepsia con convulsiones no controladas, antecedentes o presencia de disfunción tiroidea clínicamente significativa, hipersensibilidad a la amiodarona, tratamiento con amiodarona en los últimos tres meses, condiciones psiquiátricas que pudieran limitar la cooperación del paciente, embarazo, coexistencia de alguna enfermedad que condicionara el pronóstico a corto plazo o falta de consentimiento a participar en el estudio.

Randomización y protocolo de administración de la droga

Los pacientes fueron asignados por azar a recibir amiodarona o placebo, mediante randomización centralizada. La compañía farmacéutica encargada de la preparación de la droga realizó el listado completo de randomización previo al comienzo del estudio y cajas individuales con la provisión completa de droga para cada paciente, identificadas con una secuencia numérica, fueron enviadas por anticipado a cada centro investigador. La randomización se efectuó en bloques de 4 (2 de cada tratamiento) y se estableció por centro de investigación, de tal forma que cada centro incorporara igual número de pacientes de ambos tratamientos. La composición real no fue identificable, a menos que se procediera a la apertura del código correspondiente.

Para permitir un análisis de los resultados por parte de los Comités de Dirección y de Seguridad y Monitoreo que garantizara la calidad y continuidad del estudio, se convino en programar el mismo en 3 etapas, con apertura de los códigos al final de cada una de ellas y que comprenderían aproximadamente la inclusión de 150 (estudio piloto), 500 y 1.000 pacientes respectivamente.

La administración intravenosa de amiodarona o placebo se inició tan pronto como fue posible e inmediatamente luego de la infusión de fibrinolíticos en aquellos pacientes que recibieron estos agentes. La dosis total de amiodarona o placebo intravenosa fue de 2.700 mg en 48 horas. La vía se obtuvo por punción percutánea con aguja, la cual fue cambiada sistemáticamente luego de 24 horas, aun en ausencia de flebitis. La preparación de la solución se logró mediante la dilución de 9 ampollas de amiodarona/placebo (150 mg cada una) en 500 cc de solución dextrosada al 5%, la cual fue administrada de la siguiente forma:

a) Fase rápida: 60 ml/hora durante 2 horas (162 mg/hora de amiodarona/placebo).

b) Fase lenta: 17 ml/hora (45,9 mg/hora) hasta completar la dosis de 1.350 mg en 24 horas.

Durante el segundo día, una dilución similar fue administrada a razón de 21 ml/hora (56,7 mg/hora).

La administración oral de amiodarona/placebo fue comenzada junto con la infusión intravenosa a razón de 600 mg cada 12 horas durante los primeros 4 días. Entre el quinto y los 90 días la dosis oral de amiodarona/placebo fue de 400 mg/día en una sola toma. Posteriormente, los pacientes recibieron 200 mg oral/día hasta la finalización del estudio (180 días).

Completado el estudio piloto y habiéndose observado que las dosis de amiodarona propuestas eran bien toleradas y no ocasionaban una incidencia significativa de efectos adversos, el Comité de Seguridad y Monitoreo autorizó la prosecución del estudio. Luego de analizarse los resultados de la segunda etapa del estudio (516 pacientes), el Comité de Seguridad y Monitoreo propuso al Comité de Dirección (ver explicación en los resultados) una modificación en las dosis de amiodarona/placebo que fue aceptada. Los pacientes que se incorporaran a partir de ese momento recibirían el primer y segundo día: 600 mg intravenosos/día (21 ml/hora - 25,2 mg/hora de una dilución de 4 ampollas de amiodarona/placebo en 500 cc de solución dextrosada al 5%) más 800 mg oral/día en una toma; del tercer día al 90: 400 mg oral/día; en los días 91 al 180: 200 mg oral/día.

Suspensión del protocolo

Los investigadores procedieron a la suspensión de la administración de amiodarona/placebo ante la aparición de alguna de las siguientes situaciones: frecuencia cardíaca menor a 45 latidos por minuto, bradicardia sintomática, presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la misma durante la administración intravenosa del protocolo, bloqueo AV de segundo o tercer grado, bloqueo de alto grado de rama derecha o izquierda, intervalo QTc mayor de 500 mseg, arritmias ventriculares que requirieran ser tratadas con amiodarona, disfunción tiroidea severa, neumonitis y ante todo caso de necesidad de apertura del código de identificación de tratamiento.

Terapéutica adicional

Si a criterio del investigador un paciente a su ingreso reunía condiciones para trombolisis sistémica o angioplastia primaria, la randomización se efectuó luego de practicado el procedimiento. Toda otra medicación, incluyendo aspirina, nitritos, drogas antiarrítmicas, digital, diuréticos, bloqueantes cálcicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pudieron ser prescritas de acuerdo con la opinión del médico investigador.

Una cuestión particularmente especial fue el em-

pleo de betabloqueantes, sugiriéndose a los investigadores que mantuvieran su conducta habitual y que, en el caso de bradicardia o hipotensión con su uso, en primera instancia se redujera o retirara la dosis del bloqueante adrenérgico, evitando modificar el protocolo amiodarona/placebo. Igualmente, la realización durante el seguimiento de cinecoronariografía, angioplastia y cirugía de revascularización miocárdica fue elección del médico tratante.

Recolección de datos. Seguimiento

Al alta del hospital, el investigador remitió a los centros coordinadores una ficha conteniendo los datos demográficos del paciente, sus antecedentes personales y familiares, su evaluación al ingreso, evolución, cumplimiento del protocolo, tratamiento asociado y las complicaciones experimentadas durante su internación.

Luego del alta hospitalaria los pacientes concurren a los respectivos centros investigadores al menos una vez cada 30 días durante 6 meses. En cada visita se les efectuó un examen físico cardiovascular completo y los estudios complementarios que a juicio del investigador considerara convenientes, haciendo constar todos estos datos en la ficha correspondiente, la cual fue remitida al centro coordinador. Asimismo se trató de comprobar y asegurar el cumplimiento del protocolo. Ante casos de eventos adversos no fatales o muerte del paciente, el investigador debió llenar y remitir inmediatamente al centro coordinador una ficha diseñada especialmente.

Objetivos del estudio

El principal objetivo del estudio fue evaluar la mortalidad de cualquier causa registrada durante los primeros 6 meses de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron evaluar en igual plazo: la mortalidad por insuficiencia cardíaca; la muerte súbita, entendiéndose como tal aquella que ocurriera dentro de la hora del comienzo de los síntomas o sin testigo y

Tabla 1
Características de los pacientes

	Placebo (n = 534)	Amiodarona (n = 539)	p
Edad (años)	60,45 ± 12,1	60,3 ± 11,36	NS
Hombres (%)	399 (74,72)	437 (81,07)	0,03
Hipertensión (%)	274 (51,31)	297 (55,10)	NS
Diabetes (%)	71 (13,30)	103 (19,10)	0,01
Tabaco (%)	234 (43,82)	241 (44,71)	NS
Infarto previo (%)	73 (13,67)	85 (15,77)	NS
Infarto anterior (%)	250 (46,82)	278 (51,58)	NS
Infarto inferior (%)	252 (47,19)	235 (43,60)	NS
Infarto no Q (%)	63 (11,78)	78 (14,47)	NS
Killik-Kimbal A (%)	455 (85,21)	461 (85,53)	NS
Killip-Kimbal B (%)	79 (14,79)	78 (14,47)	NS
<i>Terapéutica adicional:</i>			
Betabloqueantes (%)	357 (66,85)	322 (59,74)	0,0078
Trombolíticos (%)	335 (62,73)	317 (58,81)	NS
Inhibidores ang. II (%)	183 (34,27)	189 (35,06)	NS

ang.: angiotensina

la muerte por infarto; el desarrollo o progresión de insuficiencia cardíaca; la aparición de reinfarto, angina posinfarto; arritmias no fatales; la reinternación de causa cardiovascular y la tolerancia a la amiodarona intravenosa y oral.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados de acuerdo con la intención de tratar del estudio, de tal forma que la totalidad de los pacientes randomizados fueron incluidos para el análisis de los resultados, independientemente de que hubieran o no completado el protocolo.

Los datos son presentados como medias ± 1 desvío estándar (DS). Las comparaciones se efectuaron utilizando las pruebas t-Student y chi-cuadrado. Las diferencias en la sobrevida entre ambos tratamientos fueron analizadas con el método de Kaplan-Meier y comparadas por medio de la prueba *Log Rank*. El método de Cox fue aplicado para corregir diferencias potenciales entre variables que

Tabla 2
Resultados con el protocolo inicial

	Total (n = 516)		Amiodarona (n = 270)		Placebo (n = 246)		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%	n	%		
Mortalidad total	71	13,75	42	15,56	29	11,79	1,38 (0,80-2,38)	NS
Mortalidad cardíaca	51	9,88	28	10,37	23	9,35	1,12 (0,60-2,10)	NS
Mortalidad no cardíaca	20	3,88	14	5,19	6	2,44	2,19 (0,76-6,55)	NS
Muerte súbita	17	3,29	10	3,70	7	2,85	1,31 (0,45-3,93)	NS
Muerte por IC	15	2,91	7	2,59	8	3,25	0,79 (0,25-2,47)	NS
Muerte por reinfarto	12	2,33	6	2,22	6	2,44	0,91 (0,25-3,26)	NS
Progresión IC	115	22,29	60	22,22	55	22,35	0,99 (0,64-1,54)	NS
Reinfarto	37	7,17	21	7,77	16	6,5	1,21 (0,59-2,52)	NS
Angina posinfarto	130	25,19	70	25,93	60	24,39	1,04 (0,84-1,29)	NS
Arritmia no fatal	52	10,07	26	9,63	26	10,57	0,90 (0,49-1,67)	NS
Reinternación	95	18,41	54	20,00	41	16,70	1,25 (0,78-2,02)	NS

IC: Insuficiencia cardíaca

Tabla 3
Resultados con el protocolo modificado

	Total (n = 557)		Amiodarona (n = 272)		Placebo (n = 285)		OR (95% IC)	p
	n	%	n	%	n	%		
Mortalidad total	44	7,0	21	7,72	23	8,07	0,98 (0,73-1,31)	NS
Mortalidad cardíaca	32	5,75	12	4,41	20	7,01	0,61 (0,27-1,35)	NS
Mortalidad no cardíaca	12	2,15	9	3,30	3	1,05	3,22 (0,78-15,32)	NS
Muerte súbita	8	1,44	1	0,37	7	2,46	0,15 (0,01-1,20)	NS
Muerte por IC	9	1,62	5	1,84	4	1,40	1,32 (0,30-5,96)	NS
Muerte por reinfarto	9	1,62	1	0,37	8	2,80	0,13 (0,01-1,02)	0,022
Progresión IC	117	21,04	59	21,69	58	20,35	1,08 (0,70-1,67)	NS
Reinfarto	40	7,18	17	6,25	23	8,07	0,76 (0,38-1,53)	NS
Angina posinfarto	130	23,34	53	19,49	77	27,01	0,65 (0,43-1,00)	0,035
Arritmia no fatal	62	11,13	26	9,56	36	12,63	0,73 (0,41-1,29)	NS
Reinternación	102	18,31	51	18,75	51	17,89	1,06 (0,67-1,67)	NS

podrían afectar la mortalidad total. Para un nivel de significación $p < 0,05$ (2 lados) y una potencia del 80% el total de la muestra fue estimado en 2.000 pacientes.

RESULTADOS

Los resultados observados luego de la inclusión de 1.000 pacientes (tercera etapa del protocolo) determinaron que el Comité de Seguridad y Monitoreo recomendara la finalización del estudio. Esta decisión estuvo fundada en que hasta ese número (50% de la población prevista a ser incluida) la amiodarona no había demostrado tener un efecto significativo sobre la sobrevida de los pacientes.

Al momento de la terminación anticipada del estudio, sobre un total de 2.083 pacientes internados en los centros investigadores con un infarto agudo de miocardio, 1.073 (51,5%) pacientes habían sido incluidos en el estudio, de los cuales por randomización 539 recibieron amiodarona y 534 placebo.

Las principales causas que determinaron la no inclusión de 1.010 pacientes fueron las siguientes: ingreso después de las 24 horas del comienzo de los síntomas (29,7%), Killip y Kimball C o D (14,07%),

presión arterial sistólica menor de 100 mmHg (11,11%), frecuencia cardíaca menor de 60 latidos/minuto (10,47%), tratamiento previo con amiodarona (8,14%), imposibilidad de seguimiento (8,04%), consentimiento denegado (7,19%), bloqueo AV de tercer grado (6,45%), arritmias refractarias que requirieron tratamiento con amiodarona (3,37%), intervalo PR mayor de 240 mseg (2,11%), y disfunción tiroidea (1,05%).

Las características pretratamiento de los pacientes randomizados y las principales terapéuticas adicionales recibidas durante el estudio son mostradas en la Tabla 1, no observándose entre ambos grupos diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, a excepción de un número mayor de hombres y pacientes con diabetes en el grupo amiodarona y de pacientes tratados con betabloqueantes en el grupo placebo.

Resultados de acuerdo con las dosis de amiodarona/placebo recibidas

Los resultados obtenidos con el esquema de tratamiento llevado a cabo inicialmente (Tabla 2) no mostraron diferencias significativas en las variables

Tabla 4
Resultados finales

	Total (n = 1.073)		Amiodarona (n = 539)		Placebo (n = 534)		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%	n	%		
Mortalidad total	115	10,72	63	11,69	52	9,74	1,21 (0,80-1,83)	NS
Mortalidad cardíaca	83	7,74	40	7,42	43	8,05	0,90 (0,56-1,45)	NS
Mortalidad no cardíaca	32	2,98	23	4,27	9	1,60	2,57 (1,12-6,05)	< 0,02
Muerte súbita	25	2,33	11	2,04	14	2,62	0,76 (0,32-1,82)	NS
Muerte por IC	24	2,24	12	2,23	12	2,25	0,98 (0,40-2,37)	MS
Muerte por reinfarto	21	1,96	7	1,30	14	2,62	0,48 (0,17-1,30)	NS
Progresión IC	232	21,62	119	22,07	113	21,16	1,04 (0,77-1,41)	NS
Reinfarto	77	7,18	38	7,05	39	7,30	0,95 (0,58-1,56)	NS
Angina posinfarto	260	24,23	123	22,82	137	25,66	0,84 (0,63-1,13)	NS
Arritmia no fatal	114	10,62	52	9,65	62	11,61	0,80 (0,53-1,21)	NS
Reinternación	197	18,36	105	19,48	92	17,23	1,15 (0,83-1,59)	NS

Tabla 5
Mortalidad de causa no cardíaca

	Total (n = 32)	Amiodarona (n = 23)	Placebo (n = 9)
Insuficiencia renal	5	4	1
Abdomen agudo	1	1	0
Coma hiperosmolar	1	1	0
Sepsis	6	3	3
Cáncer	4	4	0
Deshidratación	1	1	0
Insuficiencia respiratoria	2	1	1
Neumonía aguda	2	2	0
Coagulopatía intravascular	1	0	1
Accidente cerebrovascular	8	5	3
Pancreatitis aguda	1	1	0

analizadas entre el grupo tratado con amiodarona y el que recibió placebo. Sin embargo, el hecho de observar una mortalidad mayor en el grupo amiodarona motivó un análisis exhaustivo por parte del Comité de Seguridad y Monitoreo. Finalmente, no pudiendo descartar que al menos en parte dicho resultado pudiera estar determinado por las dosis empleadas, dicho Comité aconsejó al de Dirección continuar el estudio con un protocolo de tratamiento en el cual las dosis de amiodarona/placebo fueran menores.

El análisis del grupo de 557 pacientes que a continuación fueron incorporados al estudio bajo el protocolo modificado (Tabla 3) tampoco mostró diferencias significativas en los resultados entre aquellos que recibieron amiodarona y los tratados con placebo, a excepción de una menor incidencia de muerte por reinfarto y de angina posinfarto en el grupo amiodarona.

Resultados finales

Los datos finales sobre los principales objetivos del estudio están detallados en la Tabla 4. La mortalidad global fue del 10,72%, 11,69% en el grupo tratado con amiodarona y 9,74% en el grupo placebo ($p = \text{NS}$). Del total de muertes en ambos grupos, 23 pacientes en el grupo amiodarona y 9 en el grupo placebo ($p < 0,02$) fallecieron de causa no cardíaca (Tabla 5). Los pacientes que recibieron amiodarona tuvieron una menor tendencia a sufrir una muerte; súbita o por reinfarto, angina posinfarto y eventos arrítmicos, pero en ninguna de estas variables las diferencias respecto de los que recibieron placebo alcanzaron un nivel de significación estadística.

Efectos adversos

Un total de 54 (5,03%) pacientes, 32 recibiendo amiodarona y 22 placebo, suspendieron el tratamiento por causas atribuibles al mismo (Tabla 6).

Tabla 6
Efectos adversos

	Total 54 (5,03%)	Amiodarona 32 (5,94%)	Placebo 22 (4,12%)
Trastornos de conducción (%)	19 (1,77)	10 (1,86)	9 (1,69)
Disfunción tiroidea (%)	2 (0,19)	1 (0,19)	1 (0,19)
Bradicardia (%)	20 (1,86)	15 (2,78)	5 (0,94)
Digestivos (%)	7 (0,66)	3 (0,56)	4 (0,75)
Proarritmia (%)	3 (0,28)	1 (0,19)	2 (0,37)
Neurológicos (%)	1 (0,09)	1 (0,19)	0 (0,00)
Pulmonar (%)	1 (0,09)	1 (0,19)	0 (0,00)
Ocular (%)	1 (0,09)	0 (0,00)	1 (0,19)

DISCUSION

Los resultados de este estudio demuestran que la amiodarona no reduce la mortalidad cardíaca a corto y largo plazo en los pacientes afectados de un infarto agudo de miocardio. Un hallazgo similar fue obtenido al analizar la incidencia de muerte súbita, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por reinfarto, aparición o progresión de insuficiencia cardíaca, reinfarto, angina posinfarto, eventos arrítmicos y reinternación por causa cardíaca. Esta falta de beneficio se observó aun cuando la droga fue administrada en altas dosis desde las primeras horas del comienzo de los síntomas y empleando en forma simultánea las vías intravenosa y oral, una estrategia que hasta la fecha no había sido usada en otros estudios.

La mortalidad total del 10,72% fue inferior a la mortalidad esperada en el diseño del estudio (14%), un hecho atribuible al bajo riesgo de la población reclutada y al amplio uso de terapéuticas adicionales (aproximadamente un 60% de los pacientes fueron tratados con trombolíticos y/o betabloqueantes).

Nuestros resultados son coincidentes en parte con los hallados por otros autores. En los estudios CAMIAT y EMIAT, que analizaron aproximadamente 2.700 pacientes con alta incidencia de arritmias ventriculares o función ventricular disminuida después de transcurridos los primeros días del infarto en un seguimiento de 24 y 20 meses respectivamente, la mortalidad global no fue reducida por la amiodarona, pero la muerte por arritmia y la combinación de ésta con paro cardíaco resucitado fue significativamente más baja en el grupo tratado con amiodarona. (8) El estudio BASIS también demostró que en pacientes con alto riesgo de muerte súbita al alta hospitalaria la mortalidad al año era menor si recibían amiodarona. (6) Por el contrario, Ceremuzyński y colaboradores refieren que en su estudio la amiodarona produjo una significativa reducción de la mortalidad cardíaca total. (7) Pero el análisis detenido de las causas de muerte muestra que 55% de ellas se produjeron en forma súbita, lo que indica que la

población estudiada estaba compuesta predominantemente por pacientes con marcada inestabilidad eléctrica. Entendemos que las características de la población determinaron que este beneficio no pudiera ser observado en nuestro estudio.

Diversos efectos adversos determinaron que 32 pacientes bajo el régimen de amiodarona debieran ser retirados del estudio. Esta cifra está por debajo de la consignada por otros autores, pero consideramos que la diferencia debe ser atribuida al menor tiempo de nuestro seguimiento. Las principales causas que obligaron a tal determinación fueron la aparición de trastornos de conducción, bradicardia y trastornos digestivos. Todos los efectos secundarios consignados no fueron serios y retrogradaron con la suspensión del tratamiento.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la amiodarona administrada precozmente a los pacientes que cursan un infarto agudo de miocardio con las características de los reclutados en este estudio, no ofrece nuevos beneficios a los ya aportados por las terapéuticas vigentes.

SUMMARY

EFFECT OF EARLY ADMINISTRATION OF AMIODARONE ON MORTALITY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. RESULTS OF THE GEMICA STUDY

Background

Previous clinical studies with amiodarone have shown a significant prognosis improvement on cardiac mortality after myocardial infarction. However, no studies have assessed the effects of amiodarone on mortality when the drug is administered in the early stages after the coronary occlusion.

Material and method

The GEMICA trial was designed as a prospective, multicenter double blind randomized study to assess whether intravenous and oral administration of amiodarone added to the current therapy and given in the early hours of the onset, will improve the short and long term outcome of patients undergoing an acute myocardial infarction, compared with the conventional therapeutical strategies. The main aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of amiodarone on mortality reduction during a 6-months period in those patients with acute myocardial infarction with less than 24 hours of evolution, without age limits and functional class Killip-Kimball A and B, admitted in the coronary care units participating in the trial. Initially, the amiodarone/placebo dose was 1350 mg intravenous per day, during two days together with 1200

mg orally during four days followed by 400 mg/day during three months and thereafter 200 mg/day up to the end of the study (180 days). After the inclusion of 516 patients this protocol was changed as follows: 600 mg intravenous/day, two days and 800 mg/day orally two days and from then on 400 mg/day during three months and 200 mg/day until the end of the study.

Results

Of the 1073 patients included in the study, 539 received amiodarone and 534 placebo. Overall mortality was 10.72%, 11.69% in the amiodarone group and 9.74% in the placebo group ($p = NS$). Patients receiving amiodarone showed a lower trend to have arrhythmic events. However, none of these variables were statistically significant when compared with the placebo group.

Conclusions

The findings of this study have shown that amiodarone does not reduce, at short or long term, mortality or the incidence of main cardiac events in patients with myocardial infarction.

Key words Myocardial infarction - Amiodarone - Mortality

BIBLIOGRAFIA

1. Swedburg K, Held P, Kjekshus J y col. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS II). *N Eng J Med* 1992; 327: 678-684.
2. ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
3. ISIS-1. Mechanisms for the early mortality reductions produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 336: 921-923.
4. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 673-682.
5. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
6. Bukart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel antiarrhythmic study of infarct survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1718.
7. Ceremuzynski L, Eleczar E, Pakula M, Kusch J, Nartowicz E, Korombel J y col. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-1062.
8. Fergusson JJ. Meeting Highlights. *Circulation* 1996; 94: 1-5.
9. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO. Efecto de la amiodarona sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca severa. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 207-211.
10. Garguichevich J, Ramos J, Gambarte A y col. Argentine pilot study of sudden death and amiodarone: EPAMSA final report. *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-447 (Abstract).

APENDICE

Los siguientes investigadores y personal de GEMA (Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina) participaron en el estudio GEMICA:

Comité de Dirección: Mauricio Rosenbaum, Marcelo Elizari, Arturo Cagide, Luis Girotti, Justo Carbajales, José Martínez Martínez, Omar Scapin, Jorge Garguichevich, Sergio Hauad, César Belziti, Alfredo Sinisi.

Comité de Seguridad y Monitoreo: Carlos Fernández, Raúl Olivieri, Julio de la Riva, Jorge Trongé.

Centros Coordinadores: Hospital Italiano, Hospital Ramos Mejía (Buenos Aires).

Estadística: Mario Ciruzzi.

Centros e investigadores

Buenos Aires: Hospital Italiano (Arturo Cagide, César Belziti, Mauricio Cohen, Federico Achili); Hospital Ramos Mejía (Luis Girotti, Justo Carbajales, Néstor Covelli, Pablo Fiszlejder); Hospital de Clínicas José de San Martín (Eduardo Sampó, Ricardo Pérez de la Hoz, Malcom Herrera); Hospital Pirovano (Julio Lázzari, Mario Fortunato, Mario Ciruzzi, Horacio Zylbersztein); Instituto de Cardiología Hospital Español (Horacio Pomés Iparraguirre, Hugo Grancelli, Amalia Elizari); Hospital Santojanni (Noemí Prieto, David Ryba); Hospital Argerich (Alberto Ramos, Alfredo Piombo, Nilda Prado); Hospital Alemán (Gerardo Nau, José Gant López, Claudio Higa, Guillermo Migliaro); Hospital Israelita (Héctor Cercó, Hugo Torres, Saúl Soifer, Sandra Galarza, María Alejandra Luna); Sanatorio Julio Méndez (Daniel Zivano, Daniel Roitemburd, María Cabeza Fuente); Sanatorio Anchorena (Eduardo Mele, Néstor Pérez Balño, Rafael Iamevo); Hospital Churruca (Sergio Chekerdemian, Susana Lopardo, Daniel Ricón, Carlos Pasinato); Clínica Sagrada Familia (Fernando Sokn); Hospital Durand (Alberto Demartini, Edgardo Beck).

Provincia de Buenos Aires: Hospital Eva Perón (Alfredo Sinisi, Francisco Gadaleta); Instituto de Cirugía de Haedo (Guillermo Alonso, Silvia Ferreyra Cantante, Mario Cameselle); Hospital de Gral. Rodríguez (Mario Giaccone, Alberto Albino); Hospital de Merlo (Eduardo Quiroga, Rubén Sabureau); Clínica Santa Rita (Marcelo Dellatorre); Clínica Indarte (Marcos Litvak); Clínica Modelo de Morón (Johnny Rosendy, Ana Salvati, Juan Tacari); Hospital Posadas (Aristóbulo Balestrini, Antonio Norkus, Gustavo Romera); Clínica Cnel. Suárez (Alberto Caccavo); Sanatorio Azul (Edgardo Capelli, Horacio Castro); Hospital Privado de la Comunidad de Mar del Plata (Luis Lembo, Alberto Becerra); Hospital San Felipe (Raúl Quijano); Centro de Salud Leónidas Luceo (José Santopinto, Gabriela Braccini, Gustavo De Salvo); Hospital Italiano de La Plata (Osvaldo Perrino, Luis Cartasegna); Clínica Río de la Plata (Eduardo Escudero, Oscar Pisano); Hospital San Martín de La Plata (Hugo Ruiz, Marcelo Uriarte); Hospital San Juan de Dios de La Plata (Daniel Corsiglia, Omar Rastelli, Marcelo Portis); Instituto Roberto Vacarezza (Jorge Albizzati).

Provincia de Córdoba: Instituto Modelo de Cardiología (Daniel Boccardo, Marcelo Coll); Hospital Militar (Roberto Bastianelli); Sanatorio Allende (Julio Bono, Luis Guzmán); Instituto de Cardiología Hospital Italiano (Raúl Alasino, Ricardo Martelloto); Hospital Privado (Roberto Madohery).

Provincia de Corrientes: Instituto de Cardiología J. F. Cabral (Reynaldo Badaracco, Eduardo Perna, Stella Maris Macin); Hospital Escuela José de San Martín (Carlos Sosa).

Provincia del Chaco: CORDIS (Alejandro Ventura, José Woroszylo).

Provincia de Entre Ríos: Instituto de Cardiología de Entre Ríos (Ubaldo Ibarzábal, Dante Moine).

Provincia de Mendoza: Hospital Lagomaggiore (Adolfo Gambarte, José Antonio Hidalgo, Jorge Piasentín).

Provincia de Neuquén: Policlínico de Neuquén (Luis Otatti, Juan Rueda Rivas, Lucía Buffolo); Clínica Pasteur (Ricardo Moreno, Marcelo Chambó).

Provincia de Río Negro: Clínica Central Villa Regina (López, Alvarez, Iudica).

Provincia de Salta: Hospital San Bernardo (Carlos Cúneo); Instituto Médico (Jorge Sánchez, Carlos Biella).

Provincia de San Juan: Hospital Marcial Quiroga (Adrián D'Ovidio).

Provincia de Santa Fe: Hospital Cullen (Carlos Becker); Sanatorio San Gerónimo (Ricardo Fernández); Hospital Italiano de Rosario (José Luis Ramos, Laura Sanziani, Marcelo Menéndez); Hospital Español de Rosario (Jorge Garguichevich, Marcelo Cardona); Hospital Ferroviario de Rosario (Guillermo Bembibre); Sanatorio UOM de Rosario (Germán Godoy); Sanatorio Plaza de Rosario (Antonio Gentile, Marcelo Marcó); Sanatorio Castelli (Gladys de Aguirre).

Provincia de Santiago del Estero: Instituto de Cardiología (Pablo Secco).

Provincia de Tucumán: Hospital Padilla (Sergio Hauad); Sanatorio ADOS (Héctor Luciardi); Instituto de Cardiología (Ramiro Castellanos, Rubén Arévalo); Sanatorio Rivadavia (Eduardo Hasbani, Alberto Sabaj); Centro Modelo de Cardiología (Juan Muntaner); Sanatorio 9 de Julio (Enrique Alonso, Esteban Avila).

República Oriental del Uruguay: Sociedad Española (Solvey Bentancourt); Hospital Evangélico (Pedro Amonte).

Secretarías: Srtas. Marcela Bollini, Analía Cerrudo.