

Comparación entre dosis altas y moderadas de amiodarona asociadas o no a betabloqueantes en pacientes con arritmias durante la evolución del infarto agudo de miocardio

SANDRA SWIESZKOWSKI*, ALEJANDRO J. LAKOWSKY, RICARDO A. PEREZ DE LA HOZ^Δ, LUIS OTATI, LUIS LEMBO, EDGARDO BECK^Δ, OMAR SCAPIN, LUIS GIROTTI^Δ, JOSE A. MARTINEZ MARTINEZ^Δ, en representación de los investigadores del estudio GEMICA, Grupo GEMA, Buenos Aires

Estudio GEMICA, Grupo GEMA, Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97

Dirección para separatas: Dra. Sandra Swieszkowski, División Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, Av. Córdoba 2351, Piso 10, (1120) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

[°] Fellow ACC, AHA

En el estudio GEMICA, diseñado para analizar el uso de amiodarona en el infarto agudo de miocardio, fueron utilizadas dos dosis diferentes. Los primeros 537 pacientes incluidos recibieron 2.700 mg de amiodarona intravenosa o placebo en las primeras 48 horas, junto con 1.200 mg por vía oral, seguidos de 400 mg vía oral en los siguientes 30 días. Un segundo grupo, de 536 pacientes, recibió dosis iniciales de 600 mg de amiodarona o placebo intravenoso junto con 800 mg vía oral en 48 horas, seguido de 400 mg vía oral.

Objetivo

Analizar la incidencia de arritmias con altas o moderadas dosis de amiodarona asociada o no a betabloqueantes durante los primeros 30 días posteriores al infarto agudo de miocardio.

Material y método

A los 513 pacientes que recibieron amiodarona se los dividió en 4 grupos: A) pacientes que recibieron altas dosis de amiodarona y betabloqueantes; B) pacientes con moderadas dosis de amiodarona y betabloqueantes; C) pacientes con altas dosis de amiodarona sin betabloqueantes; D) pacientes con moderadas dosis de amiodarona sin betabloqueantes. Se analizaron: a) localización y tamaño del infarto agudo de miocardio; b) arritmia ventricular grave no fatal; c) taquicardia ventricular sostenida; d) fibrilación ventricular; e) asistolia o bradicardia extrema; f) fibrilación auricular; g) aleteo auricular; h) otra arritmia supraventricular; i) nuevos trastornos de conducción; j) uso de marcapaso transitorio; y k) muerte súbita. Se utilizaron los métodos estadísticos de chi cuadrado, chi cuadrado múltiple y prueba de Student, considerando una $p \leq 0,05$.

Resultados

No hubo diferencias en las características demográficas de la población estudiada. En la comparación de los cuatro grupos entre sí se detectó mayor incidencia de nuevos trastornos de conducción ($p \leq 0,01$) y de muerte súbita ($p \leq 0,02$) entre los pacientes con altas dosis de amiodarona (grupos A y C). Al analizar los pacientes medicados con betabloqueantes (grupos A y B), entre los tratados con altas dosis de amiodarona se observó una mayor incidencia de desarrollo de nuevos trastornos de conducción ($p \leq 0,01$) y una tendencia al incremento de asistolia y muerte súbita ($p \leq 0,06$); sin embargo, en el grupo dosis moderadas de amiodarona con betabloqueantes

se observó una reducción significativa de las arritmias ventriculares graves no fatales ($p \leq 0,05$; *odds ratio* 0,38; intervalo de confianza 95% 0,14-1,03), sin aumento de la muerte súbita, de la asistolia, de los nuevos trastornos de conducción ni de la mortalidad global. Al estudiar los pacientes que no recibieron betabloqueantes (C versus D) se detectó mayor número de episodios de arritmias ventriculares graves no fatales en los tratados con moderadas dosis de amiodarona ($p \leq 0,05$), pero sin embargo se observó una mayor incidencia de muerte súbita entre los que recibieron altas dosis ($p \leq 0,05$). Finalmente, al comparar las altas y moderadas dosis de amiodarona, sin tomar en cuenta la presencia o no de betabloqueantes, en los que recibieron altas dosis hubo un aumento en las cifras de nuevos trastornos de conducción ($p = 0,04$; *odds-ratio* 1,89; intervalo de confianza 95% 0,97-3,71) y un significativo incremento en los casos de muerte súbita ($p = 0,003$; *odds-ratio* 14,3; intervalo de confianza 95% 1,95-295,8).

Conclusión

1) La alta dosis de amiodarona sola o asociada a betabloqueantes reduce las arritmias ventriculares graves no fatales pero aumenta significativamente la incidencia de trastornos de conducción y de muerte súbita. 2) La amiodarona a moderadas dosis demostró menor incidencia de nuevos trastornos de conducción y de muerte súbita respecto de las altas dosis. 3) La asociación de amiodarona a dosis moderada y betabloqueantes en los primeros 30 días posteriores al infarto tiene un efecto beneficioso, pues reduce significativamente las arritmias ventriculares graves no fatales sin efectos adversos ni aumento de la mortalidad. Esto podría tener gran trascendencia clínica al avalar la administración de amiodarona en los pacientes que luego de un infarto de miocardio están recibiendo betabloqueantes y necesitan tratamiento antiarrítmico. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (2): 191-200.

Palabras clave Amiodarona - Betabloqueantes - Arritmias - Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Si bien en las últimas décadas las nuevas estrategias de reperfusión han reducido significativamente la mortalidad y han abierto fronteras promisorias, queda aún por mejorar la evolución posterior, donde no se han obtenido los mismos resultados. Los factores determinantes en esta evolución desfavorable son: la disfunción sistólica, las arritmias graves, la isquemia residual y la edad.

Entre las arritmias graves, que pueden ocasionar muerte súbita, las extrasístoles ventriculares y los trastornos de conducción parecen ser los principales responsables. (1)

No obstante haberse demostrado efectos beneficiosos en los betabloqueantes, todos los fármacos antiarrítmicos que bloquean los canales de sodio agravan la situación.

La amiodarona es un derivado benzofuranoidado, que fue concebida inicialmente como un vasodilatador coronario, más tarde reconocida como un agente antiarrítmico de clase III con acciones de clase I, II y IV. Debido a que su farmacocinética no es bien conocida y al temor acerca de sus eventuales efectos adversos, su utilización en muchos países quedó restringida al tratamiento de las arritmias ventriculares graves en pacientes de alto riesgo. (2)

Gracias a las contribuciones de algunos grupos de investigadores argentinos su uso se ha difundido

en nuestro medio y se ha ensayado, además de sus efectos antiarrítmicos, su utilidad en la insuficiencia cardíaca crónica, donde los resultados son llamativos y prometedores. (3, 4)

Estudios en el infarto agudo de miocardio con muestras seleccionadas y pequeñas, como el BASIS (5) y el trabajo de Ceremuzsinski, (6) habían demostrado reducción de la mortalidad, influyendo positivamente sobre el mal pronóstico mediado por las arritmias ventriculares.

En otros estudios de mayor tamaño, tales como el CAMIAT (7) y el EMIAT, (8) con estrategias absolutamente distintas entre sí y orientadas hacia distintos grupos de enfermos, se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la muerte súbita de causa arrítmica. La misma conclusión se ha observado en el metaanálisis recién comunicado por el ATMA, (9) en el que hemos contribuido.

Con el propósito de evaluar los efectos de la amiodarona en todos los enfermos con IAM, independientemente de la presencia de arritmias y de insuficiencia cardíaca, realizamos el estudio GEMICA (Grupo de Estudios Multicéntricos de Infarto con Amiodarona) (10) desde febrero de 1994 hasta junio de 1995. A diferencia del CAMIAT (7) y del EMIAT (8), que por entonces se venían desarrollando, administramos amiodarona en las primeras 24 horas del infarto a todos los pacientes por vía endovenosa y oral, continuando su administración por vía oral durante

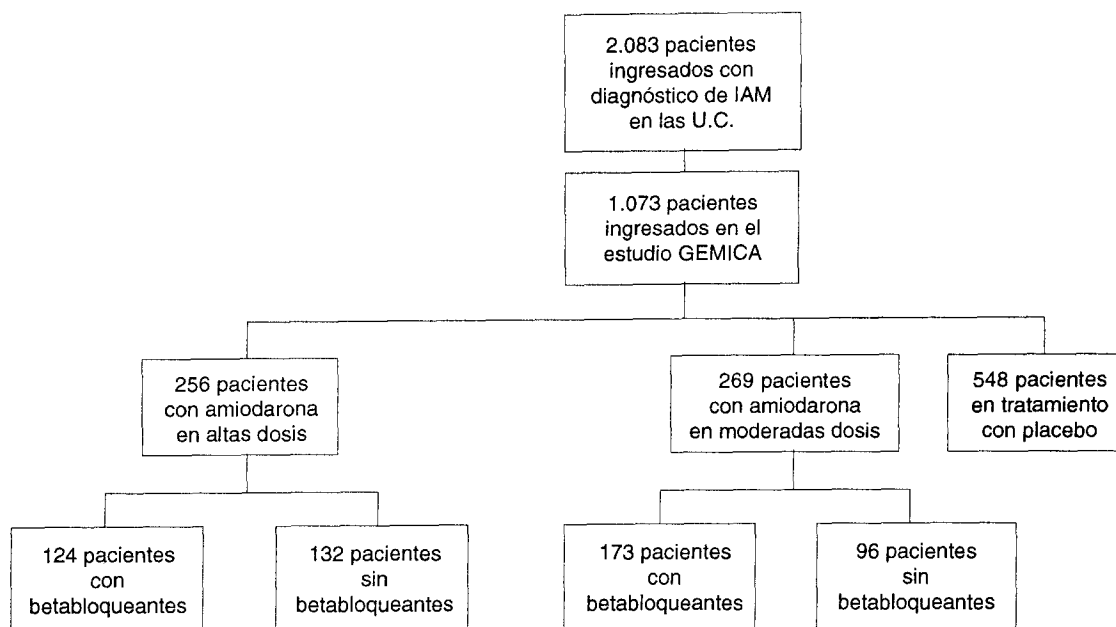


Fig. 1. Población.

6 meses. Usamos altas dosis en un intento de interferir con la importante mortalidad de las primeras horas y a los efectos de lograr mayor impacto epidemiológico.

El estudio piloto que efectuamos nos demostró la ausencia de efectos adversos severos. Sin embargo, al promediar el análisis observamos la ausencia de resultados beneficiosos y un incremento de morbi-mortalidad no significativa, que atribuimos a la hipotensión arterial, en un número mayor al esperado, ocasionada por la alta dosis intravenosa. Por eso redujimos al 50% la dosis y exploramos los resultados de dosis moderadas.

Desde el primer momento se plantearon dudas acerca de la asociación de betabloqueantes y amiodarona. En el caso de los primeros se había demostrado su eficacia en el IAM, pero poco o nada se conocía sobre los efectos combinados de ambas drogas. (11) Por ese motivo se recomendó a los investigadores del estudio que se usaran los betabloqueantes de acuerdo con las normas asistenciales del centro participante, para luego evaluar los resultados globales de la administración de amiodarona respecto del placebo.

Esta asociación también fue analizada en el EMIAT y en el CAMIAT, pero dado que las poblaciones fueron diferentes, el comienzo de la intervención distinto y las dosis mucho menores, consideramos que estos nuevos datos podrían aportar elementos que contribuyeran a diseñar una estrategia terapéutica adecuada.

En esta comunicación nos hemos limitado a ana-

lizar el impacto de la asociación de ambas drogas en diferentes dosis en la incidencia y evolución de las arritmias graves durante el IAM en los primeros 30 días de evolución.

MATERIAL Y METODO

Sobre 2.083 pacientes ingresados entre febrero de 1994 y junio de 1995, con diagnóstico de IAM, en las unidades coronarias participantes en el proyecto GEMICA, se incorporaron 1.073 (51,5%). Estos pacientes fueron randomizados en forma prospectiva y a doble ciego, con amiodarona o placebo, dentro de las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas (Figura 1).

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron publicados con anterioridad, por lo que intentaremos resumirlos. (10) Se incluyeron todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron con diagnóstico de IAM, cumpliendo con por lo menos 2 de 3 criterios clínicos para IAM. Los mismos eran: 1) presencia de dolor típico precordial mayor de 30 minutos de duración, sin respuesta evidente a la administración de nitroglicerina o nitritos; 2) presencia de supra o infradesnivel de más de 1 mm en dos derivaciones contiguas, que no revirtiese en por lo menos 20 minutos y no se modificase por la administración de nitroglicerina, o aparición de nuevas ondas Q; 3) aumento de por lo menos 2 veces el valor de la CK respecto de los basales normales para cada laboratorio; y 4) que no presentaran causas de exclusión (Cuadro 1).

Fueron causas de exclusión: hipotensión sosteni-

Cuadro 1
Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Mayores de 18 años
- Comienzo de los síntomas dentro de las 24 hs de randomización
- 2 de 3 criterios para diagnóstico de IAM

Cuadro 2
Criterios de exclusión

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión sostenida sistólica > 100 mmHg • Bradicardia sostenida con FC > 60 lpm • P-R > 0,24 seg • Si mejoraban estos parámetros en la ventana de tiempo podían ingresar | <ul style="list-style-type: none"> • Killip y Kimball C y D • Bloqueo A-V de alto grado • QTc > 0,50 seg • Tratamiento con amiodarona • Arritmias V o SV que requieren amiodarona |
|---|---|

da, con menos de 100 mmHg de tensión sistólica al ingreso; bradicardia sostenida, con frecuencia cardíaca (FC) < 60 latidos por minuto, y presencia de intervalo PR > 0,24. Si en ellas se producía una mejoría espontánea o farmacológica durante las primeras 24 horas, la inclusión de los pacientes, quedaba a criterio del investigador. Otras causas de exclusión definitiva fueron: pacientes en Killip y Kimball C y D al ingreso, bloqueos auriculoventriculares de alto grado, intervalo QT corregido > 0,50 seg; tratamiento con amiodarona en los días previos, arritmias ventriculares o supraventriculares al ingreso, que según criterio del investigador debieran ser tratadas con amiodarona; imposibilidad de realizar seguimiento durante los siguientes 6 meses; alergia o hipersensibilidad conocida a la droga; embarazo y enfermedades crónicas conocidas de mal pronóstico a corto plazo (Cuadro 2).

Aquellos pacientes que fueron randomizados y abandonaron o redujeron la dosis fueron analizados dentro del concepto de "intención de tratar" para el análisis general. El protocolo indicaba comenzar con una dosis inicial intravenosa de 150 mg en 60 minutos, seguidos por una infusión continua de 1.200 mg/día hasta completar las primeras 48 horas. Esta dosis era acompañada por la administración oral de 1.200

mg/día durante los 4 primeros días. A partir del quinto y hasta los 90 días se administraba en forma oral 400 mg por día y finalmente entre el día 91 y el día 180 se administraba una dosis de 200 mg por día.

Luego de completar la administración en los primeros 516 pacientes, el comité de supervisión observó que se había presentado un índice mayor al esperado de hipotensión sintomática e insuficiencia cardíaca entre los pacientes que habían sido randomizados al grupo amiodarona. (10) Por ello se decidió reducir las dosis administradas en la etapa intravenosa en un 50%, anulando la administración en bolo inicial, y en un 30% durante los 4 primeros días de la fase oral en los siguientes pacientes a incluir. De tal manera que en los siguientes 567 pacientes el protocolo se aplicó con una infusión intravenosa inicial continua de 600 mg/día durante las primeras 48 horas, asociada a 800 mg por vía oral durante el mismo tiempo. Luego el protocolo continuaba con 400 mg por vía oral hasta el día 90, finalizando los últimos 90 días con una dosis de 200 mg por día (Figura 2).

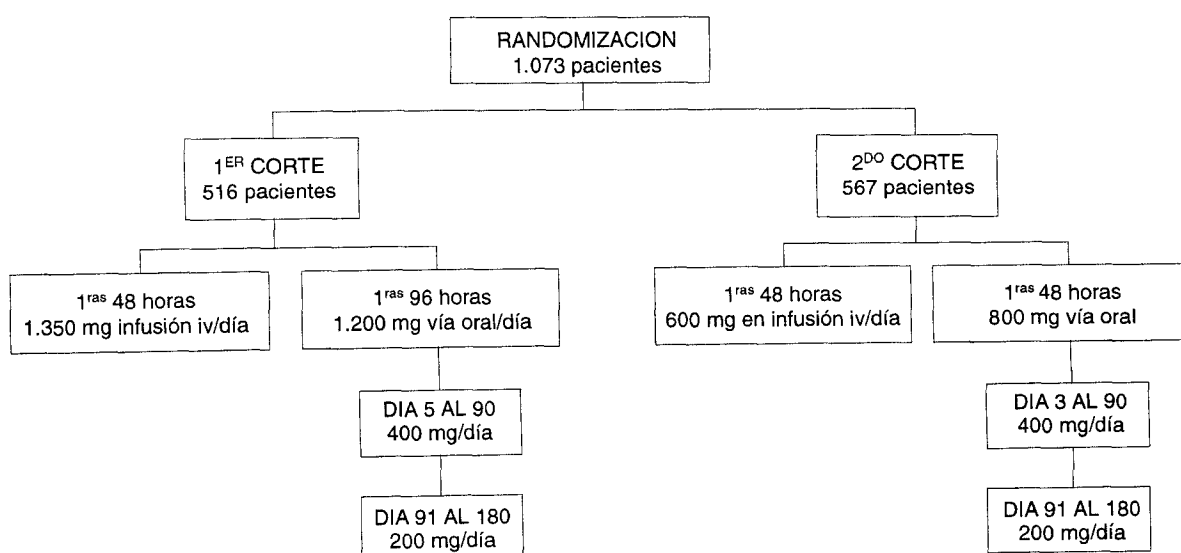


Fig. 2. Forma de administración.

Cuadro 3
Selección de grupos

- A: P con amiodarona en altas dosis y betabloqueantes
- B: P con amiodarona en moderadas dosis y betabloqueantes
- C: P con amiodarona en altas dosis sin betabloqueantes
- D: P con amiodarona en moderadas dosis sin betabloqueantes

Debido a esta reducción en la dosis de amiodarona fue posible evaluar el efecto de diferentes dosis de amiodarona en la población de pacientes con infarto.

La administración de betabloqueantes, tanto en forma intravenosa como oral, estaba librada a la decisión y criterio del médico tratante durante todo el período en estudio.

Para el subanálisis sobre el efecto antiarrítmico de la asociación de amiodarona y betabloqueantes, durante los 30 primeros días de inclusión en el protocolo, fueron divididos 4 grupos: grupo A) pacientes tratados con amiodarona en altas dosis (primer corte) y betabloqueantes; grupo B) pacientes tratados con moderadas dosis de amiodarona (segundo corte) y betabloqueantes; grupo C) pacientes tratados con amiodarona en altas dosis que no recibieron betabloqueantes; y grupo D) pacientes que fueron tratados con amiodarona en bajas dosis y no recibieron betabloqueantes (Cuadro 3).

Estos cuatro grupos fueron comparados en la incidencia de: 1) arritmia ventricular grave no fatal (definida como arritmia ventricular severa que no comprometía inmediatamente la vida pero que debía recibir tratamiento antiarrítmico); 2) taquicardia ventricular; 3) fibrilación ventricular con reanimación exitosa; 4) nuevos trastornos de conducción; 5) aleteo auricular; 6) fibrilación auricular; 7) taquicardia paroxística supraventricular; 8) requerimiento de marcapaso transitorio; 9) uso de lidocaína intravenosa; 10) uso de otros antiarrítmicos; 11) muerte por arritmias (definido como muerte súbita); 12) asistolia o bradicardia extrema (Cuadro 4).

Estos grupos fueron comparados inicialmente

Cuadro 4
Arritmias analizadas

- | | |
|-----------------------------------|---|
| • Muerte por arritmias | • Nuevos trastornos de conducción |
| • Muerte súbita | • Fibrilación auricular |
| • Fibrilación ventricular | • Aleteo auricular |
| • Taquicardia ventricular | • TPS |
| • Arritmia ventricular no fatal | • Uso de marcapasos transitorio |
| • Asistolia o bradicardia extrema | • Uso de lidocaína u otros antiarrítmicos |

entre sí. Luego se los comparó de a pares en función de haber recibido o no betabloqueantes (A versus B y C versus D) y finalmente se comparó la población total de pacientes que recibieron amiodarona como parte del protocolo, según hubieran ingresado en la primera o en la segunda etapa, sin tener en cuenta la administración de betabloqueantes.

Un comité de vigilancia ajeno al grupo de investigadores controló el desarrollo del estudio y analizó los resultados del estudio piloto y de los dos cortes que le siguieron. El estudio fue aprobado por un comité de ética y también por los comités de ética y las direcciones de docencia e investigación de todos los centros intervinientes.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con método de chi cuadrado con la corrección de Yates y chi cuadrado múltiple o prueba de Fisher para muestras pequeñas, cuando fue necesario, para las variables paramétricas, así como la prueba de T de dos colas para el análisis de las variables no paramétricas.

En los cálculos estadísticos fue estimado el valor del *odds-ratio* (OR) y el cálculo de intervalo de confianza (IC) del 95% por el método de Cornfield.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas de la población en ninguno de los cuatro grupos. El porcentaje de pacien-

Tabla 1

Variable	Altas dosis AMD + betabloqueantes	Moderadas dosis AMD + betabloqueantes	Altas dosis AMD sin betabloqueantes	Moderadas dosis AMD sin betabloqueantes	p
	Grupo A (n = 124)	Grupo B (n = 173)	Grupo C (n = 132)	Grupo D (n = 96)	
Edad (promedio)	59,3	57,5	59,5	61,9	NS
Sexo masculino (%)	81,5	87,3	81,1	76,0	NS
IAM anterior (%)	59,7	46,2	46,9	57,3	NS
CPK pico, > 1.000 UI/l (%)	31,5	30,6	27,3	36,5	NS
Hipertensión arterial (%)	64,5	53,8	49,2	54,2	NS
Diabetes (%)	16,1	17,3	22,0	20,8	NS
Trombolíticos (%)	54,8	64,7	61,4	51,0	NS

Tabla 2

Variable	Altas dosis AMD + betabloqueantes	Moderadas dosis AMD + betabloqueantes	Altas dosis AMD sin betabloqueantes	Moderadas dosis AMD sin betabloqueantes	p
	Grupo A (n = 124)	Grupo B (n = 173)	Grupo C (n = 132)	Grupo D (n = 96)	
Arritmia no fatal	12 (9,7%)	9 (5,2%)	7 (5,3%)	12 (12,5%)	0,1
Asistolia	9 (7,3%)	4 (2,3%)	4 (3,0%)	2 (2,1%)	0,1
Nuevos trastornos de conducción	12 (9,7%)	6 (3,5%)	17 (12,9%)	11 (11,5%)	0,01
Muerte súbita	5 (4,0%)	1 (0,6%)	8 (6,1%)	0 (0,0%)	0,02

tes de sexo masculino fue de 81,5; 87,3; 81,1 y 76% en los grupos A, B, C y D, respectivamente, con edades promedio de 59,3; 57,5; 59,5 y 61,9 años. El porcentaje de diabéticos fue de entre un 16 y un 22% y el de hipertensos de entre 49 y 64%. Como se observa en la Tabla 1, tampoco se detectaron diferencias en cuanto a la localización del IAM (expresado como el número de pacientes con IAM anterior en cada grupo), el tamaño del mismo (medido en función del pico máximo de CPK), la incidencia de IAM previo y la proporción de pacientes que fueron trombolizados. Los betabloqueantes utilizados en nuestra población, en forma oral, fueron atenolol, con una dosis promedio de 50 mg/día (rango 25-100 mg/día), o propranolol, con una dosis promedio de 120 mg/día (80-240 mg/día).

El 60% recibió betabloqueantes en forma oral y el 11% en forma intravenosa durante las primeras horas del infarto.

Durante el seguimiento se observó una mayor incidencia de muerte súbita entre los pacientes que recibieron altas dosis de amiodarona (grupos A y C; $p < 0,02$). Asimismo, el grupo que recibió moderadas dosis de amiodarona y betabloqueantes (grupo B) presentó una menor incidencia de nuevos trastornos de conducción ($p < 0,01$). Finalmente, no se

observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de arritmia ventricular no fatal y de asistolia (Tabla 2).

Posteriormente se analizaron las diferencias entre los pacientes tratados con betabloqueantes, según hubieran recibido altas o moderadas dosis de amiodarona (grupo A versus B).

En dicha comparación se observó que los pacientes expuestos a altas dosis de amiodarona (grupo A) presentaron una mayor incidencia de nuevos trastornos de conducción respecto de los tratados con moderadas dosis (grupo B) ($p = 0,01$; OR 2,98; IC 95% 1,01 a 9,22), y también una tendencia al aumento en los casos de muerte súbita (4% versus 0,6% del grupo B, $p = 0,06$; OR 7,2; IC 95% 0,81 a 165,6), y de asistolia y bradicardia extrema (7,3% versus 2,3%; $p = 0,06$; OR 3,31; IC 95% 0,9 a 13,1). Finalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de fibrilación o taquicardia ventricular entre los dos grupos (Tabla 3).

Con la intención de excluir del análisis la acción de los betabloqueantes, se analizaron los pacientes que habían recibido altas o moderadas dosis de amiodarona sin el efecto de dicha droga (grupos C y D).

Nuevamente se observó en estos pacientes una mayor incidencia de los casos de muerte súbita en los medicados con altas dosis de amiodarona: 6,1%

Tabla 3

Variable	Altas dosis AMD + betabloqueantes Grupo A (n = 124)	Moderadas dosis AMD + betabloqueantes Grupo B (n = 173)	p	OR (IC 95%)
Arritmia no fatal	12 (9,7%)	9 (5,2%)	NS	
TV sostenida	3 (2,4%)	2 (1,2%)	NS	
Fibrilación ventricular	2 (1,6%)	3 (1,7%)	NS	
Asistolia	9 (7,3%)	4 (2,3%)	0,06	3,31 (0,9-13,1)
Bloqueo AV	4 (3,2%)	4 (2,3%)	NS	
Arritmia supraventricular	6 (4,8%)	7 (4,0%)	NS	
Fibrilación auricular	3 (2,4%)	4 (2,3%)	NS	
Muerte súbita	5 (4,0%)	1 (0,6%)	0,06	7,2 (0,8-165,6)
Aleteo auricular	1 (0,8%)	0 (0,0%)	NS	
Marcapasos transitorio	7 (5,6%)	3 (1,7%)	NS	
Uso de lidocaína	9 (7,3%)	11 (6,4%)	NS	
Uso de otros antiarrítmicos	1 (0,8%)	0 (0,0%)	NS	
Nuevos trastornos de conducción	12 (9,7%)	6 (3,5%)	0,01	2,98 (1-9,2)

Tabla 4

Variable	Altas dosis AMD sin betabloqueantes Grupo C (n = 132)	Moderadas dosis AMD sin betabloqueantes Grupo D (n = 96)	p	OR (IC 95%)
Arritmia no fatal	7 (5,3%)	12 (12,5%)	0,05	0,39 (0,13-1,13)
TV sostenida	2 (1,5%)	5 (5,2%)	NS	
Fibrilación ventricular	0 (0,0%)	3 (3,1%)	NS	
Asistolia	4 (3,0%)	2 (2,1%)	NS	
Bloqueo AV	8 (6,1%)	6 (6,2%)	NS	
Arritmia supraventricular	13 (9,8%)	12 (12,5%)	NS	
Fibrilación auricular	6 (4,5%)	8 (8,3%)	NS	
Muerte súbita	8 (6,1%)	0 (0,0%)	0,05	6,1 (0,76-132,9)
Aleteo auricular	1 (0,8%)	1 (1,0%)	NS	
Marcapasos transitorio	5 (3,8%)	4 (4,2%)	NS	
Uso de lidocaína	11 (8,3%)	9 (9,3%)	NS	
Uso de otros antiarrítmicos	2 (1,5%)	2 (2,1%)	NS	
Nuevos trastornos de conducción	17 (12,9%)	11 (11,5%)	NS	

versus 0% para los grupos C y D, respectivamente; ($p = 0,05$; OR 6,1; IC 95% 0,76 a 132,9). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de casos de fibrilación ventricular y de taquicardia ventricular sostenida (0% versus 3,1% y 1,5% versus 5,2% para fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en los grupos C y D, respectivamente; $p = NS$ para ambas).

Por otro lado, el grupo que recibió moderadas dosis de amiodarona (grupo D) mostró una mayor incidencia de arritmia ventricular grave no fatal, sin significación estadística (5,3% versus 12,5%; $p = 0,05$; OR 0,39; IC 95%: 0,13 a 1,13).

La Tabla 4 resume lo descrito para la comparación de altas dosis respecto de moderadas dosis de amiodarona en ausencia de betabloqueantes.

Dado el aumento en las arritmias ventriculares no fatales observada en los pacientes con moderadas dosis de amiodarona que no recibieron betabloqueantes, se los comparó con los tratados con similares dosis de amiodarona que habían sido medicados con betabloqueantes (grupo D versus B). Dicha comparación mostró una incidencia de arritmias del 12,5% para el grupo sin betabloqueantes (D) y del 5,2% para el que recibió betabloqueantes (grupo B) ($p = 0,05$; OR 0,38; IC 95%: 0,14 a 1,03). Esta disminución de arritmias ventriculares graves no fatales no se acompañó de un aumento de nuevos trastornos de con-

ducción, asistolia, muerte súbita ni mortalidad general.

Por último, cuando se evaluaron todos los pacientes medicados con amiodarona en función de haber recibido altas o moderadas dosis, sin tener en cuenta la asociación o no con betabloqueantes (grupos A + C versus B + D) (Tabla 5), se observó que en los primeros la incidencia de nuevos trastornos de conducción era aproximadamente el doble: 11,3% versus 6,3%; $p = 0,04$; OR 1,89; IC 95%: 0,97 a 3,71. Para el mismo grupo también se observó que los casos de muerte súbita aumentaron significativamente (de 0,4% a 5,1%; $p < 0,003$; OR 14,3; IC 95%: 1,95 a 295,8). No se verificaron diferencias en la tasa de eventos arrítmicos no fatales.

DISCUSION

El objetivo principal del estudio GEMICA fue evaluar el efecto de la administración de amiodarona sobre la incidencia de muerte total, en pacientes con IAM, cuando era administrada desde las primeras horas del infarto en dosis endovenosa y oral y en forma continuada durante 6 meses. Estos resultados ya han sido publicados con anterioridad. (10-12)

En este trabajo hemos analizado el efecto de la asociación de amiodarona con betabloqueantes, particularmente en su efecto antiarrítmico, y en la incidencia de muerte durante los primeros 30 días pos-

Tabla 5

Variable	Altas dosis AMD Grupos A + C (n = 256)	Moderadas dosis AMD Grupos B + D (n = 269)	p	OR - (IC 95%)
Evento arrítmico no fatal	19 (7,4%)	21 (7,8%)	NS	
Nuevos trastornos de conducción	29 (11,3%)	17 (6,3%)	0,04	1,89 (0,97-3,71)
Muerte súbita	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0,003	14,3 (1,95-295,8)

infarto. Un interés similar al que se dedicaron otros investigadores con diferentes protocolos. (7, 8)

La asociación de amiodarona y betabloqueantes no había sido previamente estudiada en forma extensa, pese a conocerse los efectos antiisquémico y antiarrítmico de ambas drogas por separado. Esto podría entenderse como un temor a la sumatoria y agravamiento de los efectos adversos descriptos para cada una de las drogas en forma independiente. Con respecto de este punto en particular, habíamos realizado previamente un análisis con la población general del GEMICA, donde no encontramos diferencias en la tasa de efectos adversos cuando se comparaban los mismos en forma independiente para cada droga o para su asociación. (13, 14)

Este interés en investigar cuestiones no totalmente exploradas nos llevó a recomendar el uso de betabloqueantes, de acuerdo con las normas de cada centro interviniente. Fue así que el 60% de la población incorporada en el GEMICA recibió betabloqueantes en forma oral en dosis habituales y el 11% en forma intravenosa durante el tratamiento del infarto, lo cual es cercano al uso referido por la literatura. (11, 15, 16)

Esta alta tasa de utilización de betabloqueantes favoreció la realización de nuestros objetivos.

Es importante destacar que la denominación de arritmias ventriculares no fatales estuvo referida a aquellas que tuvieron indicación de tratamiento farmacológico en el contexto de un infarto, excluyendo la fibrilación y la taquicardia ventricular, las que a su vez se analizaron independientemente.

Una de las limitaciones en nuestro subanálisis es que se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, ya que los resultados del mismo no fueron considerados como punto final primario del proyecto. Sin embargo, parte de esta objeción podría corregirse, ya que al comparar las poblaciones en estudio, las mismas fueron espontáneamente homologables entre sí, disminuyendo la posibilidad de dispersión de los resultados.

Por otro lado, si bien no hubo randomización en la administración de betabloqueantes, la alta tasa de adhesión a su uso permitió una distribución homogénea de pacientes en los cuatro grupos configurados.

Cuando se evaluaron todos los pacientes que recibieron amiodarona a altas dosis respecto de los de moderadas dosis, sin considerar la administración de betabloqueantes, se observó que los primeros presentaban un incremento muy significativo de muerte súbita sin diferencias significativas en la tasa de eventos arrítmicos graves no fatales. Este aumento en los casos de muerte súbita podría atribuirse a la acción de las dosis altas de amiodarona, que explicaría una mayor incidencia de asistolia, bradicardia, hipotensión y posiblemente insuficiencia cardíaca. (17, 18)

Otra hipótesis posible sería un efecto proarrítmico

de la droga. Este, si bien ha sido descripto, es mucho menos frecuente que con cualquier otro antiarrítmico y no ha tenido gravitación en otros grandes estudios con amiodarona. (19-22) Ello se podría explicar porque la amiodarona, además de bloquear los canales de sodio, patrimonio de los fármacos arritmogénicos, bloquea los canales de calcio y potasio, con acciones antiisquémicas y antiadrenérgicas. (20)

Al analizar la comparación entre los pacientes medicados con betabloqueantes según hubieran recibido altas o moderadas dosis de amiodarona, notamos nuevamente una mayor incidencia de muerte súbita entre los primeros. Tampoco en este caso el incremento de la muerte súbita se relacionó con una mayor incidencia de fibrilación o taquicardia ventricular, sino que otra vez posiblemente estuvo relacionado con una mayor tasa de asistolia, bradicardia extrema, de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca. (17, 18).

Si evaluamos lo que ocurrió entre los pacientes que no recibieron betabloqueantes, nuevamente se detectó un mayor número de casos de muerte súbita entre los tratados con altas dosis de amiodarona. Dicho exceso de mortalidad se produjo aun cuando las cifras de fibrilación ventricular y de taquicardia ventricular sostenida fueron ligeramente menores que en los pacientes que recibieron moderadas dosis de amiodarona. Es importante destacar que en el grupo de dosis moderada de amiodarona hubo menos muerte súbita con más del doble de arritmias ventriculares graves no fatales.

De más está destacar el efecto beneficioso comprobado de los betabloqueantes en la cardiopatía isquémica, en su efecto antiarrítmico, dado que su sola presencia reduce el número de arritmias graves fatales y no fatales en los pacientes analizados. (11)

Uno de los puntos centrales de nuestro estudio fue que la asociación de moderadas dosis de amiodarona y betabloqueantes provocó una reducción significativa de los eventos arrítmicos ventriculares graves no fatales sin aumentar la mortalidad, de lo que se deduce la posibilidad de un neto efecto beneficioso de esta asociación en el caso de que terapéuticamente estuviera indicada.

Cabe aclarar en este punto que en nuestro análisis la amiodarona en altas dosis, causante de un mayor número de muertes súbitas aun a expensas de una menor cifra de eventos arrítmicos ventriculares no fatales, no se comparó contra placebo, sino contra sí misma a una dosis menor. Esta observación es importante porque inevitablemente surge la comparación con los resultados del estudio CAST, en donde la intervención farmacológica con flecainida-encainida-moricizina demostró reducir significativamente las arritmias ventriculares pero a costa de una mayor mortalidad. (19, 20)

El diferente mecanismo de acción a nivel de la membrana celular del miocito, operando sobre distintos receptores, podría explicar el efecto protector de los betabloqueantes sobre la acción perjudicial que se observó con altas dosis de amiodarona en forma aislada.

Probablemente estudios prospectivos con mayor número de pacientes podrían traer respuestas definitivas a algunos de los interrogantes planteados, pero la imposibilidad ética de randomizar el uso de betabloqueantes en el infarto agudo limitan por el momento la realización de los mismos.

Finalmente, de acuerdo con los resultados observados en nuestro trabajo, resulta atractivo postular la posibilidad de que el uso de moderadas dosis de amiodarona en aquellos pacientes que presenten arritmias ventriculares graves y se encuentren tratados con betabloqueantes, durante un IAM, no sólo no produciría efectos adversos sino que evidenciaría beneficios.

CONCLUSION

Cuando existe la indicación clínica, los pacientes que durante los primeros treinta días de un infarto agudo de miocardio están tratados con betabloqueantes pueden recibir además dosis moderadas de amiodarona. Esta asociación ha demostrado reducir las arritmias ventriculares graves, sin provocar efectos adversos ni aumentar la mortalidad, corroborando efectos beneficiosos que se desprenden también de otros estudios.

Por el contrario, la alta dosis de amiodarona sola o asociada con betabloqueantes, a pesar de que logra reducir las arritmias ventriculares graves no fatales, aumenta significativamente la incidencia de nuevos trastornos de conducción y la de muerte súbita.

SUMMARY

COMPARISON BETWEEN HIGH AND MODERATE DOSIS OF AMIODARONE ASSOCIATED OR NOT WITH BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH ARRHYTHMIAS DURING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION EVOLUTION

In the GEMICA project, study of the use of amiodarone in the treatment of acute myocardial infarction, two different doses of amiodarone were used. The first 537 patients were given an intravenous dose of 2,700 mg amiodarone or placebo, together with 1,200 mg per Os, over the initial 48 hours, and for the following 30 days a dose of 400 mg per Os. Keeping to the same time frame, a second group of 536 patients was given an initial in-

travenous dose of 600 mg amiodarone, together with 800 mg per Os, and 400 mg per Os thereafter.

Objective

To analyse the relation between the incidence of arrhythmia during the first 30 days of acute myocardial infarction evolution and the administration of high doses or moderate doses of amiodarone, either in association with betablockers or without them.

Material and method

The 513 patients treated with amiodarone were divided into 4 groups according to the doses they received: A) high doses of amiodarone with betablockers; B) moderate doses of amiodarone with betablockers; C) high doses without betablockers; D) moderate doses without betablockers. The following variables were analyzed: a) size and location of acute myocardial infarction; b) non fatal arrhythmia; c) sustained ventricular tachycardia; d) ventricular fibrillation; e) asystolia or severe bradycardia; f) atrial fibrillation; g) atrial flutter; h) other supraventricular arrhythmia; i) new conduction disorders; j) use of a transitory pacemaker; k) sudden death. Statistical analysis was based on the chi squared methods and on Student t-test, taking a p value of = 0.05 to be significant.

Results

We compared the four groups and a higher incidence of new conduction disorders ($p = 0.01$) and sudden death ($p = 0.02$) was observed among patients treated with high doses of amiodarone (groups A and C). Compared with group B, group A evidenced a higher incidence of new conduction disorders ($p = 0.01$) and a tendency to increased asystolia and sudden death ($p = 0.06$). In the comparison of groups C and D, the group with moderate doses of amiodarone without betablockers (group D) revealed a lower incidence of sudden death ($p = 0.05$) but a higher rate of non fatal arrhythmias ($p = 0.05$). Finally, comparison of high doses and moderate doses groups, without taking with account the presence or absence of betablockers, showed an increase in new conduction disorders cases ($p = 0.04$; odds ratio 1.89; confidence index 95% 0.97-3.71) and number of sudden deaths ($p = 0.003$; odds ratio 14.3; confidence index 95% 1.95-295.8) in the high doses group.

Conclusions

1. The association of amiodarone with betablockers gives better results when moderate doses amiodarone is administered because it has demonstrated no significant incidence of adverse effects and to reduce the severe ventricular arrhythmics events without to increase the mortality during the first post-acute myocardial infarction 30 days. 2. The incidence of a new conduction disorders and sud-

den death is lower with moderate doses amiodarone than with high doses. 3. The high doses of amiodarone associated or not to betablockers increase the incidence of new conduction disorders and sudden death. In a postacute myocardial infarction patients with betablockers therapy, moderate doses of amiodarone might be used if arrhythmias are present, despite of to reduce the non-fatal severe ventricular arrhythmias.

Key words Amiodarone - Beta-blockers - Arrhythmias - Acute myocardial infarction

BIBLIOGRAFIA

- Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R. Postmyocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarization. *Circulation* 1991; 84: 550-557.
- Podrid PJ. Amiodarone: re-evaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
- Doval H, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Curiel R. Grupo de estudio de la sobrevida en la insuficiencia cardíaca en la Argentina (GESICA). Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
- Garguichevich J, Ramos JL, Gambarte A, Gentile A, Hannard S, Scapin O y col. Argentine pilot study of sudden death and amiodarone investigators. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmia. Argentine pilot study of sudden death and amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995; 130: 494-500.
- Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follatti F, Gurckhardt 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.
- Ceremuzynski L, Kremiska-Pakula M, Nartowicz E, Dydzynski A, Zaleska T, Paczkowska B 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.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M and the CAMIAT investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682.
- Julian GG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ y col. EMIAT investigators. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
- ATMA Group. Effects of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6,500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
- Carbajales J, Martínez-Martínez JA, Belziti C, Ciruzzi M, Sinisi A, Scapin O y col. Efecto de la administración precoz de amiodarona sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1997; 2: 133-140.
- ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
- Elizari M, Martínez-Martínez JA, Belziti C, Ciruzzi M, Sinisi A, Carbajales J y col. Mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. Results of the GEMICA trial. *Circulation* 1996; 94 (Suppl): 90.
- Pérez de la Hoz R, Martínez-Martínez JA, Sinisi A, Belziti C, Carbajales J, Scapin O y col. Safety in the association of amiodarone and beta-blockers in acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94 (8) (Suppl I): I-90.
- Pérez de la Hoz R, Swieszkowski S, Lakowsky A, Ramos JL, Prietto N, Scapin O y col. What are the effects of associating amiodarone and beta-blockers in patients with heart failure during acute myocardial infarction. *J Heart Failure* 1997; 4 (1): 25.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long time effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report the GISSI Study. *Lancet* 1987; 2: 871-874.
- The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial comprising four treatment strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
- Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana, 1991.
- Bender D, Gagliano C, Cagide A, Belziti C, Martínez-Martínez JA, Ciruzzi M y col. Amiodarona y dispersión del intervalo QTc en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (2): 147-151.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 227-233.
- Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter y col. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
- Hohnloser SH, Klingenhoven T, Singh VN. Amiodarone associated proarrhythmic effect, a review with special reference to torsades des pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-535.