

¿Drogas o cardiodesfibriladores en el tratamiento de las arritmias ventriculares graves?

RICARDO A. PESCE **1

Adjudicar un punto de partida al interés médico por la prevención de la muerte súbita (MS) y el control de las arritmias como causales del evento es difícil. Las maniobras de resucitación que popularizara Beck en la década de los '40, la creación de las unidades coronarias, los estudios electrofisiológicos con la posibilidad de desencadenar y revertir arritmias graves son jalones importantes en esa búsqueda.

En el marco clínico, la fibrilación ventricular (FV) puede verse como la arritmia índice que requiere medidas de resucitación inmediatas y la taquicardia ventricular (TV) amenaza a los pacientes con eventos mortales subsecuentes. Sin embargo, la aparición de una taquiarritmia ventricular puede no ser necesariamente fatal. Aun cuando no están bien definidos, una serie de factores se señalan como predictores: disfunción del ventrículo izquierdo, presencia de pospotenciales, variabilidad de la frecuencia cardíaca alterada, turbulencia con curva plana posextrasistólica, alternancia de la onda T, presencia de arritmias ventriculares resistentes a las drogas en el monitoreo electrocardiográfico Holter o inducibles en el estudio electrofisiológico a pesar del tratamiento.

El papel de las drogas en la reversión de las taquiarritmias ventriculares sostenidas es limitado. A pesar de un interés renovado en la cardioversión química, no se han observado avances significativos. Por ello, desde la colocación del primer cardiodesfibrilador implantable (CDI) en 1981, y con el continuo avance tecnológico, ha predominado su empleo por la alta eficacia demostrada para controlar la muerte súbita cardíaca.

Ensayos multicéntricos y drogas antiarrítmicas

El estudio CAST se transformó en los '80 en el paradigma del efecto negativo de las drogas antiarrítmicas al demostrar que los pacientes que parecían tratados eficazmente con encainida y flecaini-

da y más tarde con moricizina tenían una evolución peor que los no tratados, con un aumento de la mortalidad de más de tres veces. (1) Este resultado, agregado al metaanálisis publicado por Teo y colaboradores, demostraron definitivamente un aumento de la mortalidad con todos los bloqueantes de los canales de sodio (clase I). (2)

En contraste, se publicó una reducción del 20% en la mortalidad, especialmente la muerte súbita, de los pacientes posinfarto agudo de miocardio (IAM) tratados con betabloqueantes (clase II).

Luego fue el turno de los antiarrítmicos de la clase III y el d-sotalol (Ensayo Sword) no pudo aprobar el examen. (3) Tampoco la dofetilida pasó la prueba pues no demostró beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) o en aquellos pos-IAM y baja fracción de eyección. La azimilida se está evaluando en el estudio ALIVE.

Un párrafo aparte merece la amiodarona. Se llevaron a cabo dos estudios importantes, el EMIAT (4) y el CAMIAT; (5) ambos emplearon la droga para pacientes pos-IAM. El estudio EMIAT empleó la mortalidad total como punto final; en cambio, en el estudio CAMIAT el punto final fue la muerte arrítmica o la resucitación por FV.

La droga evidenció poco o ningún efecto sobre la mortalidad total pero sugirió un beneficio antiarrítmico significativo. Por lo tanto, es de valor clínico en cuanto a morbilidad y calidad de vida.

El estudio ATMA trató, entre otras cosas, de explicar esta aparente discordancia. La amiodarona redujo la mortalidad total en un 13% ($p = 0,03$) y la arrítmica en un 29% ($p = 0,003$) y el efecto sobre las muertes no arrítmicas fue neutro. En conclusión, ejerce un efecto positivo modesto sobre la mortalidad total proveniente de la acción antiarrítmica. (6)

Un aditamento diferente lo provee la IC. La droga se empleó en pacientes con IC en los estudios CHF-STAT (7) y GESICA, (8) este último en nuestro país.

El primero fue un estudio controlado con placebo en pacientes con IC y arritmias ventriculares. El estudio GESICA comparó la terapéutica corriente sin amiodarona y con amiodarona empírica en pacientes con IC.

En el estudio CHF-STAT, la amiodarona no demostró mejoría en cuanto a la mortalidad en el grupo total pero sí un beneficio en el subgrupo con miocardiopatía no isquémica. No hubo beneficio en los pacientes (70%) con enfermedad coronaria.

En cambio, en el estudio GESICA, con un 60% de pacientes con miocardiopatía no isquémica, la droga mejoró la mortalidad.

Tal como ocurrió en los estudios EMIAT y CAMIAT respecto de la elección del punto final, en los estudios CHF-STAT y GESICA los resultados ambiguos o disímiles se produjeron por las diferencias en la etiología de la cardiopatía.

Estos hechos resaltan la importancia de un diseño cuidadoso de los ensayos.

Se podría seleccionar una droga efectiva sólo para el 30% de los pacientes, señalando además exacerbaciones de las arritmias en especial en pacientes con disfunción ventricular severa.

CDI versus drogas antiarrítmicas

Prevención secundaria

En 1995, en Holanda, Weber y colaboradores informaron un estudio prospectivo aleatorizado que contraponía la terapia con CDI, como primera elección, a la estrategia convencional con pacientes pos-IAM sobrevivientes de MS. Si bien incluyó sólo 60 individuos, la terapia con CDI dio mayores beneficios (*hazard ratio* 0,027, intervalo de confianza 95%, 0,09-0,85; $p = 0,02$). Las limitaciones del estudio por el número reducido de pacientes, el tipo de drogas empleado (clases Ia y Ic), la revascularización coronaria quirúrgica concomitante y CDI, etc., redujeron marcadamente el impacto de los resultados. (9)

El Cardiac Arrest Study in Hamburg (CASH) se inició en 1987. Los pacientes se aleatorizaron a CDI, amiodarona, propafenona o metoprolol. La propafenona se suspendió por exceso de mortalidad. Los pacientes aleatorizados a CDI tuvieron un 38% de reducción de la mortalidad con respecto a los tratados con metoprolol o amiodarona (12,1% versus 19,6%; $p = 0,047$). Ese estudio reforzó la recomendación del CDI como primera elección en pacientes sobrevivientes de paro cardíaco y determinó lo inadecuado de la terapia medicamentosa en estas circunstancias. (10)

En 1997 se concluyó el estudio AVID (Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator). (11) Incluyó 1.016 pacientes resucitados de FV o revertidos eléctricamente por TV mal tolerada, aleatorizados a

tratamiento con CDI o drogas de clase III (amiodarona o sotalol). El objetivo primario era evaluar la mortalidad total. La sobrevida siempre fue superior con el CDI, en el primer año 89% versus 82%, en el segundo 81% versus 74% y en el tercero 75% versus 64%. Estas diferencias significativas hicieron que la Food and Drug Administration (FDA) ordenara la detención del estudio. Sin embargo, en el curso de tres años la expectativa de vida se prolongó en 2,7 meses con el CDI.

El estudio canadiense (CIDS) registró 659 pacientes con arritmias malignas que aleatorizó a tratamiento con CDI o amiodarona. La mayoría de los pacientes tenía cardiopatía isquémica e IAM previo. A tres años de seguimiento, si bien no se demostraron diferencias estadísticamente significativas, la mortalidad con el CDI fue del 25% y con amiodarona fue del 30%. (12)

En estos ensayos, aunque demuestran la superioridad del CDI sobre las drogas antiarrítmicas, los pacientes y las arritmias no están categorizados adecuadamente. No tiene el mismo riesgo la FV que la TV monomorfa sostenida, ni puede decirse que la TV sostenida con síncope sea sinónimo de arritmia fatal.

En el caso de la IC, el tratamiento medicamentoso es básico (espironolactona, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, etc.), pero se espera que la terapia naciente del marcapasos biventricular con su consecuencia, la resincronización biventricular agregada al CDI, demuestre una suma de beneficios.

Prevención primaria

Aunque su ocurrencia no fue simultánea, estos buenos resultados impulsaron dos hechos: la búsqueda de nuevos y mejores indicadores de riesgo y el desarrollo de estudios que emplearon el CDI en la prevención primaria.

En el estudio CABG-PATCH se incluyeron 900 pacientes con cardiopatía coronaria y fracción de eyección < 35% que tenían un ECG de señal promedio normal. Se les indicaba revascularización y en la toracotomía se los aleatorizaba a tratamiento convencional o se les implantaba un CDI. Durante un seguimiento de 32 meses no se pudieron demostrar diferencias en los dos grupos, con un ligero incremento en la mortalidad en el grupo con CDI. La muerte arrítmica se redujo significativamente, tal vez relacionada con la revascularización miocárdica. (13, 14)

El MADIT incluyó sólo 196 pacientes con IAM previo y fracción de eyección < 35%, TV sostenida en el estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida. Se comparaba la respuesta terapéutica al tratamiento con CDI en una rama y la convencional con drogas, que podían ser elegidas libremente por el médico tratante. Son amplias las críticas al tratamiento convencional, que no fue homogéneo;

más aun se administraron betabloqueantes en una proporción mayor en la rama con CDI, el 10% de los pacientes recibieron drogas de la clase I, etc. Sin embargo, el impacto de las decisiones médicas fue muy importante pues el CDI demostró una reducción muy significativa en la mortalidad total, que en un seguimiento de 27 meses fue del 15% con CDI *versus* el 38% en pacientes no tratados ($p = 0,009$). (15)

En el ensayo multicéntrico MUSTT, realizado también en pacientes con TV no sostenida, se incluyeron 704 pacientes con TV inducible en el estudio electrofisiológico y baja fracción de eyección. Se los aleatorizó a tratamiento guiado por estudio electrofisiológico y se implantaba un CDI cuando fracasaba tan sólo un antiarrítmico. Otra rama no recibía tratamiento. También en este estudio el CDI mostró beneficios tanto sobre los pacientes no tratados como sobre aquellos con tratamiento antiarrítmico. (16)

Si bien los marcadores de riesgo con que contamos actualmente para evaluar a los pacientes pos-IAM no son absolutamente concluyentes, los buenos resultados obtenidos en la prevención primaria con los CDI han impulsado su indicación en poblaciones más amplias. Son ejemplos de ello el estudio MADIT II, (17) que ensaya el tratamiento con CDI y sin él en pacientes pos-IAM con fracción de eyección $< 35\%$ pero sin arritmias o el DINAMIT, que incorpora pacientes similares con variabilidad de la frecuencia cardíaca anormal. En sentido similar se desarrolla el estudio SCD-Heft, que evalúa la mortalidad total, mecanismo de muerte y calidad de vida en pacientes con IC en clase funcional II/III y fracción de eyección $< 35\%$ en pacientes con cardiopatía isquémica o dilatada idiopática. Compara tres vertientes de tratamiento: control con terapia convencional para IC y placebo, rama de droga activa amiodarona doble ciego, y la tercera rama emplea CDI. (18)

El estudio AMIOVIRT comunicado recientemente, aparentemente arroja más confusión al problema. En él se incluyeron 178 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica asintomáticos con TV no sostenida y fracción de eyección $< 35\%$ y se evaluó la sobrevida. Se seleccionaron aleatoriamente 103 pacientes a amiodarona o CDI y 75 que no aceptaron la aleatorización se incluyeron en un registro. A los 21 meses de seguimiento se detuvo el estudio pues no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. (19)

Parecería que el CDI tiene un papel importante en la prevención primaria de la MS; sin embargo, a la luz del conocimiento actual se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis. Si no se define más ajustadamente la población, de acuerdo con los criterios de riesgo, el futuro nos encontrará implantando un CDI en todos los pacientes con IAM o miocardiopatía dilatada con fracción de eyección $< 35\%$

y esto, por lo menos en nuestra opinión, no parece lógico.

Drogas y CDI y no drogas o CDI

Hasta aquí hemos visto el aparente fracaso de las drogas antiarrítmicas y el triunfo del CDI, que demostró ampliamente sus bondades y su superioridad para revertir arritmias graves y evitar la muerte súbita. Tiene un papel efectivo para revertir el episodio ya consumado.

Pero cada medida terapéutica tiene una función distinta en la cabecera del paciente. Las drogas pueden prevenir las arritmias, mejorar la función ventricular, pero no pueden en cambio revertir una FV. Cumplen una función, entre otras, preventiva. Hoy debe empleárselas para disminuir la recurrencia de los episodios de TV o FV, pero aun si la arritmia se produce pueden tener un efecto sobre el circuito de reentrada o el foco, lentificando respecto del basal, la frecuencia de la TV.

Esta lentificación puede redundar en mejor tolerancia hemodinámica y evitar que se pierda la conciencia.

Una reversión de TV/FV por el CDI significa un choque, situación desagradable no siempre bien tolerada.

Las acciones de las drogas pueden ayudar a un mayor éxito de un sistema de marcapasos antitaquicardia, la menor posibilidad de aceleración por esta terapia o por una cardioversión con baja energía y esto redundará en mejor calidad de vida. Es decir, ambas terapéuticas, a nuestro entender, no se contraponen sino que, por el contrario, se complementan.

BIBLIOGRAFIA

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
2. Teo KK, Yusuf S, Farburg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: An overview of results from randomized controlled clinical trials. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 1589-1595.
3. Waldo AJ, Camm AJ, de Ruyter H 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.
4. Julian DG, Camm AJ, Fangin G y col. EMIAT investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
5. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts RS y col, and the CAMIAT investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations. CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 75-82.
6. Amiodarone Trials Meta-Analysis (ATMA) investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-

- analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
7. Singh SN, Fletch D, Fisher SG y col, for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT). Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-88.
 8. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO y col, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
 9. Weber EFD, Hauer RNW, van Capelle FJL y col. Randomised study of implantable defibrillators as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-2203.
 10. Siebels J, Kuck KH, and the CASH investigators. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144.
 11. The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal in ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
 12. Connolly SJ, Gent M, Roberts TS y col. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): Study design and organization. *Am J Cardiol* 1993; 72: 103F-108F.
 13. Bigger JT, for the CABG-Patch trial investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk of ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575.
 14. Bigger JT Jr, Whang W, Rottman JN y col, for the CABG-Patch investigators. Causes of death in the CABG-Patch trial. *PACE* 1998; 21: 818.
 15. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS y col, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) investigators. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
 16. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD y col. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
 17. Moss AJ, Cannon DS, Dauber JP y col, for the MADIT II investigators, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4: 83-91.
 18. Bardy GH, Lee KL, Mark DB and the SCD-Heft Pilot Investigators. Sudden cardiac death in heart failure trial: Pilot study. *PACE* 1997; 20: 1148 (abstract).
 19. Strickberger SA. Amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator in asymptomatic patients with non ischemic cardiomyopathy and non sustained ventricular tachycardia. Oral presentation, special session VIII, American Heart Association Scientific Sessions 2000.