

Prevención primaria de la muerte súbita. ¿Antiarrítmicos o desfibriladores implantables?

¿Hay evidencias fundamentadas para indicar unos u otros?

MARCELO V. ELIZARI

El manejo terapéutico de los pacientes con taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) depende de dos premisas fundamentales: 1) La presencia o ausencia de síntomas o ausencia de síntomas relacionados con la arritmia y 2) la existencia o no de enfermedad cardíaca estructural subyacente.

Los pacientes con TVNS, sin cardiopatía demostrable y asintomáticos, no requieren tratamiento antiarrítmico. En cambio, en aquellos casos con síntomas intolerables o limitantes se debe iniciar el tratamiento antiarrítmico con drogas que puedan aliviarlos o se puede intentar la ablación por radiofrecuencia en casos seleccionados.

En presencia de enfermedad cardíaca, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, la conducta varía según la etiología de la cardiopatía subyacente y su severidad. Así, por ejemplo, en la miocardiopatía dilatada y en la miocardiopatía hipertrófica, el valor predictivo positivo de la TVNS asintomática es bajo. En consecuencia, no existen evidencias claras respecto de la mejor modalidad de tratamiento. En la enfermedad coronaria, la TVNS se ha considerado repetidamente un factor de riesgo independiente para la mortalidad global o arrítmica, (1, 2) que se incrementa significativamente si la TVNS coexiste con disfunción ventricular (fracción de eyección < 40%). (3)

El riesgo de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria, taquicardia ventricular no sostenida espontánea y taquicardia ventricular sostenida inducida en el laboratorio de electrofisiología y librada a su evolución natural es muy elevado. En consecuencia, prácticamente todos estos enfermos fueron sometidos a tratamientos antiarrítmicos empíricos, de modo que no está claro si la alta tasa de mortalidad guardó relación con la historia natural o, al menos en parte, con efectos proarrítmicos de las drogas utilizadas. (4-6) Con el advenimiento del cardiodesfibrilador implantable (CDI) surgió, lógicamente, la inquietud de darle respuesta a este dilema comparando la eficacia del CDI con el "mejor"

tratamiento antiarrítmico convencional para prevenir la muerte súbita.

Por esta razón, se diseñaron dos ensayos clínicos, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)(7) y Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) (8) para evaluar el efecto sobre la mortalidad de dos intervenciones: los cardiodesfibriladores implantables (CDI) y el tratamiento farmacológico elegido según el mejor criterio del médico tratante (tratamiento convencional) o seleccionado sobre la base de su eficacia en la inducibilidad de la arritmia en el laboratorio de electrofisiología.

El estudio MADIT incluyó pacientes con infarto de miocardio previo, baja fracción de eyección (< 35%), TVNS en los registros electrocardiográficos ambulatorios y taquicardia ventricular sostenida inducible por estimulación programada y refractaria al tratamiento con procainamida endovenosa, que fueron asignados en forma aleatoria a CDI o a "tratamiento convencional" con drogas antiarrítmicas.

El ensayo se dio por terminado prematuramente cuando en el grupo de pacientes con CDI se observó una reducción de la mortalidad del 54%. Menos de dos semanas después de la presentación inicial de los resultados, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos expandió las indicaciones de los CDI a los pacientes que reunían los criterios de inclusión del estudio MADIT. Sin embargo, como consecuencia de sus falencias y debilidades metodológicas, que afectan seriamente sus conclusiones, este ensayo se ha cuestionado en forma unánime. El primer error metodológico del estudio fue dejar librado al criterio del médico tratante el "tratamiento convencional" en vez de utilizar un esquema preestablecido. Así, de los 27 pacientes fallecidos en el grupo con "tratamiento convencional", 11 no recibían ninguna droga antiarrítmica o solamente digoxina en el momento de la muerte, 12 recibían amiodarona asociada con digoxina (5 pacientes), mexiletina (2 pacientes) o procainamida (1 paciente), 1 sotalol, 1 sotalol y

mexiletina, 1 tocainida, 1 quinidina y 1 paciente, procainamida.

Teniendo en cuenta que se ha demostrado que la amiodarona es superior, en términos de eficacia y seguridad, a las demás drogas antiarrítmicas debería habérselas incluido sistemáticamente en todos los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico convencional, salvo contraindicaciones o intolerancia. (9, 10) Ante la eventualidad de que el paciente se hubiera visto obligado a interrumpir el tratamiento con esta droga debería haber sido cruzado a la rama del CDI. Este criterio fue adoptado en los estudios sobre prevención secundaria de la muerte súbita en los que la droga contra la cual se compararon los CDI fue la amiodarona. (10-12) En los ensayos clínicos de prevención secundaria, los CDI mostraron una superioridad significativa sobre la amiodarona en la prevención de la muerte arrítmica, pero sólo una diferencia estadística marginal (o ninguna) sobre la mortalidad global.

Otro aspecto cuestionable en la evaluación de los resultados del estudio MADIT fue la frecuencia del empleo de betabloqueantes, cinco veces mayor en el grupo con CDI que en la rama de tratamiento convencional. Esto crea la duda sobre cuánto pudo haber pesado este desequilibrio en los resultados favorables obtenidos con el CDI, ya que se sabe que los bloqueantes beta pueden reducir la mortalidad de los sobrevivientes a un infarto de miocardio entre un 20% y un 30%. (10) Desafortunadamente, el escaso número de pacientes (alrededor de cien en cada rama) no permitió análisis ulteriores sobre este aspecto del estudio.

En síntesis, las fallas en el diseño y en la metodología empleadas en el ensayo MADIT no permiten extraer conclusiones bien fundamentadas en cuanto a la superioridad de los CDI sobre un tratamiento farmacológico que incluyera sistemáticamente la amiodarona y un uso más balanceado de los betabloqueantes. En el brazo de "tratamiento convencional" sólo el 70% de los pacientes inició tratamiento con amiodarona que luego fue interrumpida por el 39%. En consecuencia, un número sustancial de pacientes de alto riesgo fue comparado con el CDI, sin recibir terapia antiarrítmica.

El estudio MUSTT parecería que confirma la superioridad del tratamiento con CDI sobre la terapia con drogas antiarrítmicas en la reducción de la mortalidad en pacientes en condiciones similares a las de los estudiados en el ensayo MADIT.

El uso de bloqueantes beta en el estudio MUSTT (considerando también el sotalol y la amiodarona como drogas con algún efecto antiadrenérgico) fue más balanceado que en el MADIT. Sin embargo, sólo el 9% recibió amiodarona y el 9% sotalol; el resto de los pacientes (todos con infarto previo) recibieron

drogas de la clase I. De este modo, la eficacia del CDI se comparó con la del tratamiento farmacológico convencional utilizando predominantemente drogas que por sí solas pueden incrementar la mortalidad y que, en consecuencia, limitan seriamente todo intento de análisis. Más aun, resulta casi incomprensible que el Comité de Ética del ensayo haya autorizado el uso de fármacos de la clase I en la rama de "tratamiento farmacológico" a la luz de los resultados del estudio CAST, conocidos desde el año 1989. Con los datos aportados por los estudios CAST I, CAST II y CASH, (4, 5, 12) ese ensayo clínico (MUSTT) debió haberse suspendido por estar reñido con la ética. Los estudios mencionados realizados con drogas de la clase 1C en pacientes con cardiopatía estructural y disfunción ventricular izquierda pusieron en evidencia su peligrosidad.

No obstante, a pesar de las groseras falencias que muestran los ensayos MADIT y MUSTT en sus diferentes errores de diseño y metodología, la coincidencia de sus resultados sugeriría que el CDI podría ser superior a la amiodarona en este tipo de pacientes. De todos modos, teniendo en cuenta los cuestionamientos comentados líneas antes, no es posible aseverar que el CDI es superior al tratamiento médico en pacientes con las características de los incluidos en estos estudios.

Es nuestra opinión que los pacientes con TVNS, infarto previo y disfunción ventricular (sin isquemia demostrable) deberían ser tratados correctamente con amiodarona en forma sistemática (si no existen contraindicaciones) y comparados con el tratamiento con CDI siguiendo el protocolo del ensayo MADIT. Los pacientes del grupo amiodarona que presenten un evento arrítmico grave o un efecto adverso serio vinculado a la droga deberían ser cruzados al tratamiento con CDI. Otra forma de evaluar la eficacia de la amiodarona en pacientes con las características de los incluidos en los estudios MADIT y MUSTT sería la comparación de esta droga contra placebo en todos los pacientes con CDI. De este modo se podría determinar en qué medida la amiodarona es capaz de prevenir los eventos arrítmicos sin riesgo para el paciente y, por ende, sin cuestionamientos éticos.

Todavía prevalece la idea de presentar estas dos modalidades terapéuticas como opuestas entre sí cuando lo más apropiado sería utilizarlas en forma complementaria. Los CDI no previenen la aparición de las arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida por carecer de cualquier influencia sobre el sustrato y los mecanismos que generan las arritmias, pero poseen una innegable capacidad para controlarlas, ya sea por choque eléctrico o por sobreestimulación.

Las drogas antiarrítmicas, en cambio, en especial

la amiodarona, a través de sus efectos sobre los mecanismos electrofisiológicos que dan lugar a las arritmias pueden prevenir o disminuir su incidencia y modificar sus características. Es poco probable o imposible que una droga interrumpa o modifique una arritmia grave (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) cuando ésta ha ocurrido. Por ello, el uso combinado de drogas antiarrítmicas y CDI ofrece ventajas incuestionables al disminuir la incidencia de las arritmias (reduce el número de choques) y modificar sus características, que facilitan terapias menos agresivas y molestas por parte del CDI.

En la actualidad, nadie duda de que los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego son los medios más idóneos para basar nuestra buena práctica en la evidencia. Un ejemplo paradigmático de esta situación fue el empleo de las drogas de la clase I en el tratamiento de las arritmias en pacientes con infarto de miocardio previo. El estudio CAST mostró que las drogas de la clase I, encainida, flecainida y morcizina, suprimían las arritmias ventriculares de pacientes con infarto previo pero que, paradójicamente, incrementaban la mortalidad. (4, 5)

Sin embargo, cuando existen errores de diseño y/o metodológicos, las conclusiones de los ensayos clínicos pueden llevar al cardiólogo a prácticas equivocadas y llama la atención que el Comité de Expertos de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos haya adoptado con tanta premura la decisión sobre la indicación del CDI después del estudio MADIT.

Las cuatro últimas décadas han sido testigos del surgimiento de los ensayos clínicos controlados como la mejor herramienta para evaluar terapias óptimas y una lista increíble de ellos atestiguan su utilidad en la búsqueda de alternativas terapéuticas. La mayor ventaja y la más importante, sin lugar a dudas, es la posibilidad de confrontar dos o más grupos de pacientes utilizando terapéuticas conocidas y no conocidas para determinar cuál es la más conveniente. No obstante, el valor científico de un ensayo clínico aleatorizado para aceptar y aplicar sus conclusiones a la práctica clínica diaria debe basarse sobre un análisis detallado de su racionalidad, diseño, metodología e interpretación de los resultados. Es sólo de esta manera que puede asegurarse que el clínico cardiólogo adoptará una estrategia terapéutica apropiada y beneficiosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bigger JT Jr, Weld FM, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 815-825.
2. Anderson KP, De Camilla J, Moss AJ. Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 890-897.
3. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R y col, and the Multicenter Post Infarction Research Group. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258.
4. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287.
5. 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.
6. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST II) Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent morcizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS y col. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
8. 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.
9. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-2034.
10. Amiodarone Trials. Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after antemyocardial infarction and congestive heart failure: Meta-analysis of individual data of 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
11. The Antiarrhythmics versus Implantable Cardioverter Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
12. Connolly S, Gent M, Roberts y col. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
13. Kuck KH, Cappato R, Siebels J y col, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation* 2000; 102: 748-754.
14. Frishman WH, Lazar EJ. Reduction of mortality, sudden death and non fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: A new hypothesis regarding for cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1990; 66 (Suppl): 66G.