

Efecto de la amiodarona sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca severa. Anatomía de un ensayo clínico controlado

HERNAN C. DOVAL, DANIEL R. NUL, HUGO O. GRANCELLI, SERGIO PERRONE,
GUILLERMO BORTMAN, RODOLFO CURIEL

Comité de Dirección del Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA)

Trabajo recibido para su publicación: 5/93. Aceptado: 7/93

Dirección para separatas: Gascón 450, Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

La administración de amiodarona a baja dosis a pacientes con insuficiencia cardíaca severa se fundamentó en la hipótesis de que la reducción de la muerte súbita o arrítmica podría disminuir la mortalidad total.

Material y método

El ensayo clínico GESICA evaluó el efecto de la amiodarona a baja dosis sobre la mortalidad a dos años en pacientes con insuficiencia cardíaca severa y fue realizado como un estudio abierto, randomizado, prospectivo, multicéntrico, incluyendo 516 pacientes, 260 a amiodarona (grupo A) versus 256 a control (grupo C). Los pacientes en el grupo amiodarona recibieron 600 mg diarios durante 14 días y luego 300 mg diarios durante el resto del estudio.

Resultados

El análisis por intención de tratar después de 2 años de seguimiento mostró una reducción de riesgo del 28% (intervalo de confianza 95%, 4-45), *log-rank test* $p < 0,012$; *Cox regression model*, reducción de riesgo 31% (intervalo de confianza 95%, 9-48) ($p < 0,005$). En el grupo A murieron o fueron hospitalizados por agravamiento de la insuficiencia cardíaca 119/260 pacientes, comparado con 149/256 del grupo C (reducción de riesgo 31%; intervalo de confianza 95%, 13% a 46%; *log-rank test* $p < 0,0012$). Se observaron efectos colaterales relacionados con la amiodarona en 17 pacientes (6,1%). En 12 (4,6%) se interrumpió la administración de amiodarona debido a: bradicardia sinusal en 8 pacientes, bloqueo auriculoventricular completo en 1, ritmo nodal en 1, intolerancia gástrica en 2. Se observó una reducción de riesgo para muerte súbita de 27% (intervalo de confianza 95%, 17 a 54%; $p < 0,08$) y de muerte por insuficiencia cardíaca progresiva de 23% (intervalo de confianza 95%, 15 a 48%; $p < 0,08$). Las diferencias entre las curvas de sobrevida aparecen después de los 30 días cuando se considera la muerte súbita, y más allá de los 120 días cuando la muerte se debe a insuficiencia cardíaca progresiva. Se registró disminución en la mortalidad y/o hospitalización en todos los subgrupos examinados, la cual era independiente de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter de admisión.

Conclusiones

La amiodarona a baja dosis mostró ser un tratamiento efectivo y confiable para reducir la mortalidad y hospitalización en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa, independientemente de la presencia de arritmias ventriculares complejas. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (2): 207-211

Palabras clave Amiodarona - Mortalidad - Insuficiencia cardíaca

Se reconoce desde hace años que los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica presentan arritmias ventriculares complejas (extrasístoles ventriculares frecuentes, multiformes, duplas,

taquicardia ventricular no sostenida). A su vez, en los seguimientos efectuados casi la mitad de los pacientes mueren en "forma súbita".

La clasificación de este mecanismo de muerte

es conflictiva, y si bien no existe un consenso completo sobre la definición de "muerte súbita", se tiende a aceptar —por convención— que incluye a aquellos casos en que la muerte ocurre en menos de 60 minutos del comienzo de los síntomas, o en los que es precedida por una pérdida brusca de conciencia y desaparición del pulso sin colapso circulatorio previo en un paciente estabilizado relativamente.

La mayoría de las veces la "muerte súbita" se debe a una causa cardíaca, y cuando la misma es atribuible a fibrilación ventricular algunos autores la denominan "muerte arrítmica".

Cuando se documenta con un registro electrocardiográfico, en la mayoría de las muertes súbitas el evento final era la fibrilación ventricular, en muchas ocasiones precedida por arritmias ventriculares complejas, del tipo de la taquicardia ventricular.

Estas observaciones epidemiológicas de la historia natural permiten plantearnos una pregunta aún no contestada, de indudable interés clínico: ¿la terapéutica profiláctica antiarrítmica mejorará la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca?

Por un lado se podría contestar positivamente si planteamos la hipótesis de que la eliminación de las arritmias complejas precedentes y/o el aumento del umbral fibrilatorio podrían mejorar significativamente la sobrevida. Pero por otro lado se podría objetar la hipótesis si nos apoyamos en que el efecto inotrópico negativo de la mayoría de las drogas antiarrítmicas y de su efecto depresor de la conducción (efecto proarrítmico) pueden balancear y aun ser netamente desfavorables para los pacientes en insuficiencia cardíaca.

Esta incertidumbre del efecto terapéutico, que planteamos en la introducción del protocolo GESICA, tuvo vigente actualidad después de estar reclutando los pacientes, cuando se publicaron los resultados preliminares del CAST (*Cardiac Arrhythmias Suppression Trial*). Las drogas antiarrítmicas encainida y flecainida, utilizadas en el CAST, producían una mortalidad total más alta que placebo (7,7% versus 3%), con un riesgo relativo (RR) de 2,5 y un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 1,6 a 4,5 veces; en los 1.727 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que tenían igual o más de 6 extrasístoles ventriculares por hora y en los que se había obtenido una supresión de las arritmias con esas mismas drogas durante el período inicial de titulación.

Debe recordarse que sólo se consideró necesario evaluar si las drogas eran beneficiosas o no tenían efecto, ya que, como dicen textualmente

los investigadores del CAST, "el estudio no fue diseñado para probar que una droga antiarrítmica pueda causar daño".

La pregunta que surge de inmediato es: ¿un ensayo clínico con drogas antiarrítmicas en la insuficiencia cardíaca crónica debería realizarse sólo en pacientes con arritmias ventriculares complejas en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter)?

Se conoce que la presencia y complejidad de las arritmias en un estudio Holter es uno de los predictores independientes de "mortalidad total" (otros son la capacidad funcional, fracción de eyección, sodio plasmático, actividad neurohumoral, etc.); sin embargo existen discrepancias importantes sobre su utilidad para detectar muerte súbita, y a su vez algunos autores la consideran como un marcador de daño ventricular avanzado y mortalidad por falla de bomba.

Quizás gran parte de las discrepancias sobre el valor de la "taquicardia ventricular no sostenida" (TVNS) en un Holter de 24 horas se deba a la enorme variabilidad día a día que presenta el método.

Repetiendo 2 a 4 Holter de 24 horas con placebo en el mismo paciente, se demuestra que la variabilidad de la TVNS es del 90%; significa que en 4 registros de 24 horas, 9 de cada 10 pacientes que tienen más de un episodio de TVNS muestran uno o más registros de 24 horas donde no se observa la arritmia.

Tampoco está claro si una droga antiarrítmica protegería al paciente suprimiendo las arritmias complejas o aumentando el umbral fibrilatorio.

Por lo tanto, si el tratamiento antiarrítmico disminuyera la muerte súbita, el Holter sería un método dudoso para seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar, ya que algunos de ellos tienen muerte súbita sin arritmias premonitórias previas.

Contestando a estas dos preguntas iniciales se decidió que el GESICA sólo considerara como "punto final primario" la "muerte total" de cualquier causa. Esto debido a que pudiera disminuir la muerte súbita aun cuando la muerte total se incrementara por una mayor mortalidad debida a insuficiencia cardíaca progresiva o a complicaciones de la droga. O aun disminuir sin cambios en la muerte total por una deficiente adjudicación en la clasificación del tipo de muerte.

Esta decisión, además de ser metodológicamente correcta, nos permitió no sólo observar una reducción de un 28% de la mortalidad total durante el período de 24 meses por el *log-rank test* IC 95%, 4 a 45%; $p < 0,012$) (*cox regression*

model: RR 31%, IC 95%, 9 a 48%; $p < 0,005$), sino también una disminución similar en la muerte, ya sea súbita o por insuficiencia cardíaca progresiva. Resulta de interés que la disminución por muerte súbita aparece mucho más precozmente que la disminución por insuficiencia cardíaca.

Estos resultados no esperados sobre la muerte por insuficiencia cardíaca progresiva, encontrados por Hammer, estarían en concordancia con la mejoría en la tolerancia al ejercicio y la fracción de eyección en un pequeño número de pacientes tratados con amiodarona a baja dosis.

La otra decisión, que puede parecer provocativa, fue la de incluir a todos los pacientes, independientemente de que tuvieran arritmias ventriculares complejas, si tenían insuficiencia cardíaca avanzada y disfunción sistólica ventricular.

Si bien todos los pacientes tuvieron un Holter de 24 horas a su ingreso, sólo se utilizó esta información para realizar una randomización estratificada según la presencia o ausencia de TVNS, y así obtener un número igual de TVNS en el grupo control y en el grupo amiodarona (exactamente un tercio en cada grupo). Esto permite un "estudio dentro del estudio", al analizar el valor pronóstico independiente que tiene la TVNS en la insuficiencia cardíaca severa, ya que por randomización la amiodarona se suministró a la mitad de cada grupo y no tiene ninguna influencia en esos resultados.

La reducción de riesgo fue similar en los pacientes con y sin TVNS; estos resultados validaron la decisión de incluir pacientes sin arritmias complejas en el Holter. Aun cuando en este subgrupo la mortalidad es más baja cuando se la compara con el grupo con TVNS, dado que representan dos tercios de los pacientes incluidos, contribuyen con más de la mitad de la reducción de muertes que ocurrieron en el ensayo.

Una vez decidida la inclusión de todos los pacientes, independientemente de la presencia de arritmias complejas, y considerando como único punto final primario la mortalidad total, la tercera pregunta en orden lógico era bastante fácil de responder: ¿qué droga antiarrítmica deberíamos probar?

Las drogas habituales como la quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina, tocainida, flecainida, se dejaron de lado porque estudios previos sugieren que no suprimían las arritmias de manera efectiva o continuada, o tenían efectos adversos que impedían su uso prolongado en un gran porcentaje de pacientes.

La amiodarona, un agente antiarrítmico clase III, se ha mostrado efectiva especialmente en arritmias complejas y a menudo cuando otros tratamientos antiarrítmicos habían fallado.

También se eligió la amiodarona a bajas dosis (300 mg/día) debido a que es bien tolerada, no tiene efecto inotrópico negativo o proarrítmico y mantiene la supresión de la arritmia a largo plazo.

Las pocas investigaciones realizadas con este fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica han tenido insuficiente poder estadístico, fueron retrospectivas, no randomizadas y sin seleccionar los pacientes de acuerdo con la severidad de la insuficiencia cardíaca.

Por estas razones, y debido a la gran experiencia disponible en nuestro país con el uso de la amiodarona, se tomó la decisión de realizar un estudio clínico controlado.

El GESICA fue diseñado y desarrollado como un ensayo clínico prospectivo, randomizado y multicéntrico, para evaluar el efecto de la amiodarona a baja dosis *versus* un grupo control, sobre la mortalidad total de pacientes que manifestaban insuficiencia cardíaca crónica severa sin arritmias ventriculares sintomáticas.

Los puntos secundarios que se establecieron prospectivamente fueron análisis de subgrupos: muerte súbita o por insuficiencia cardíaca, TVNS presente o ausente en el Holter de admisión, disminución en la muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

De estos puntos secundarios faltaría decir que la amiodarona redujo un 31% la posibilidad de muerte o internación por insuficiencia cardíaca: IC 95%, 13 a 46% ($p < 0,0012$).

Como el "punto final principal" fue la mortalidad, no se consideró esencial que el estudio fuera ciego, y esto facilitó el reclutamiento de los pacientes. Una vez realizada la randomización, se utilizó el criterio de Zelen, por lo cual los pacientes asignados al grupo control continuaron recibiendo la terapia farmacológica regular habitual; si el paciente quedaba en el grupo amiodarona, el médico responsable explicaba las razones potenciales para agregar la droga. Todos los individuos fueron analizados por el grupo asignado en la randomización, de acuerdo con el principio de "intención de tratar".

Establecida la decisión de realizar un estudio amiodarona-control con la muerte total como punto final, surge inmediatamente la siguiente pregunta: ¿qué población de pacientes con insuficiencia cardíaca deberíamos incluir?

Si tomáramos la decisión de incluir todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que

se presentan a la consulta ambulatoria, la mortalidad promedio anual rondaría el 10%, y para demostrar una diferencia de importancia clínica (por ejemplo, disminución de 30% de la mortalidad) deberíamos incluir miles de pacientes o realizar un estudio muy prolongado de seguimiento (3 a 5 años en casi toda la cohorte), por lo cual sería imposible de realizar debido a ausencia de tamaño capacidad operativa y a la inexperiencia del grupo de investigadores para una muestra tan grande.

Por lo antedicho se decidió seleccionar una población de pacientes con alta mortalidad, que se acercara al grupo tratado (enalapril) del CONSENSUS I, o al grupo control que posteriormente se conoció del estudio PROMISE.

Para poder registrar una mortalidad de 30% en el primer año en el grupo control se seleccionaron pacientes con una clínica de insuficiencia cardíaca severa, con una capacidad funcional disminuida (se distribuyó aproximadamente en CF II avanzada 20%, CF III 50%, CF IV 30%), evaluados objetivamente con una "escala de actividad específica", y que a su vez presentaban 2 de 3 marcadores de disfunción sistólica avanzada: a) relación cardiotorácica mayor, de 0,55, b) fracción de eyección —por radioisótopos— igual o menor del 35%, c) diámetro de fin de diástole ecocardiográfico igual o mayor de 3,2 cm/m².

Por lo tanto, para una mortalidad total estimada en 30% al primer año, se requeriría incluir 710 pacientes, para evaluar una reducción del 33% en el grupo tratado (20% de mortalidad), aceptando un error alfa de 0,025 para un lado ($p = 0,05$ para dos lados) y un poder (1-beta) del estudio del 85% (para un lado).

Las posibles pérdidas y entrecruzamientos nos hicieron aumentar la muestra a 780 pacientes (10%) y prolongar el seguimiento a 2 años, para disminuir los riesgos de error alfa o beta.

Se planificó que un Comité Científico y Ético revisara los datos en dos momentos predeterminados, luego de la admisión de uno y dos tercios de los pacientes. Se eligió el método publicado por Pocock para la interrupción del estudio, por lo cual se consideró un coeficiente alfa de 0,022 en cualquiera de los dos puntos intermedios o al final del estudio (utilizando el *Cox regression proportional-hazard model*).

Se especificó el método de Kaplan-Meier para construir las curvas de supervivencia y el *log-rank test* para su análisis estadístico.

La última pregunta en un ensayo clínico controlado de este tipo es: ¿la utilización de amiodarona en forma prolongada aumenta la mor-

bimortalidad debido a sus efectos colaterales?

Es obvio que si la amiodarona indujera alguna mortalidad extra, es netamente sobrepasada por una mortalidad total que disminuye significativamente con su administración. Considerando la morbilidad de la amiodarona, los efectos colaterales no fueron frecuentes (6,1%), y los severos que llevaron al retiro de la droga fueron del 4,7%. Estos hallazgos concuerdan con los de Kerin, cuando encuentra que dosificaciones similares a las nuestras producen un 5,4% de efectos colaterales, que aumentan a 16,7% cuando se lo compara con regímenes de dosis altas.

Concluyendo, la disección anatómica nos dice que este ensayo multicéntrico (participaron 26 hospitales de la República Argentina), prospectivo y randomizado a amiodarona-control, nos permite contestar con un 85% de probabilidad (poder del estudio) si la amiodarona a baja dosis (300 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardíaca severa y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo disminuye la mortalidad del 30 al 20% en el primer año y tiene el impacto clínico de disminuir la muerte de 100 de cada 1.000 pacientes tratados, tolerando para esta conclusión un error menor de 0,025 (alfa = 0,025 para un lado).

Si además de la división para su análisis creemos que las interacciones y la síntesis de los hechos y resultados mantienen atributos que no se encuentran en sus partes (aceptamos que "el todo es mayor que la suma de las partes"), aun cuando no tengamos conceptos precisos para interpretarlos, debemos dejar constancia del salto cualitativo que significa para cada uno de nosotros haber trabajado en un grupo con objetivos y métodos y hacia cierta dirección.

Los resultados de este ensayo controlado sugieren que el tratamiento con 300 mg/día de amiodarona a 1.000 pacientes con insuficiencia cardíaca similar a la de este estudio previene 150 muertes prematuras y 230 decesos o internaciones por insuficiencia cardíaca durante 2 años.

Estos resultados apoyan el concepto de que la disminución de la mortalidad es de mayor significación que lo que habitualmente se esperaría de una simple droga antiarrítmica.

En conclusión, la amiodarona a baja dosis es una terapéutica efectiva y confiable para disminuir la mortalidad y el número de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, independientemente de la presencia de arritmias ventriculares complejas.

Estos resultados no deben ser extrapolados a

pacientes con grados menos severos de insuficiencia cardíaca o deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, pero alentarían posteriores investigaciones en este grupo de pacientes.

SUMMARY

EFFECT OF AMIODARONE IN MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

Background

Low-dose amiodarone therapy in patients with severe heart failure was based on the hypothesis that the decrease in total mortality would be possible through a reduction of arrhythmic or sudden death.

Material and method

GESICA trial evaluated the effect of low-dose amiodarone over two-year mortality in patients with severe heart failure and it was carried out as a prospective multicentric randomized open study, including 516 patients, 260 amiodarone (group A) versus 256 control (group C). Amiodarone patients received 600 mg daily during 14 days and then, 300 mg daily over the rest of the study.

Results

Intention to treat analysis after a two-year follow-up showed a risk reduction 28% (95% CI, 4-45), log-rank test $p < 0.012$; Cox regression model, risk reduction 31% (95% CI, 9-48; $p < 0.005$). In group A 119/260 patients died or were hospitalized due to worsening of heart failure, as compared to 149/256 from the group C risk reduction 31% (95% CI of 13% to 46%); log-rank test $p < 0.0012$. Amiodarone related side-effects were reported in 17 patients (6.1%). In 12 patients (4.6%) amiodarone administration was interrupted. The cause of the interruption was: symptomatic sinus bradycardia in 8 patients, complete auriculoventricular block in 1, nodal rhythm in 1, and gastric intolerance in 2. Sudden deaths, risk reduction 27% (95% CI, 17 to 54%; $p < 0.08$) and progressive heart failure deaths risk reduction 23% (95% CI of 15% to 48%; $p < 0.08$). The difference between survival curves started after 30 days when considering sudden death and beyond 120 days with progressive heart failure death. The decrease in mortality and/or hospitalization was present in all subgroups examined, and it was independent of the presence of non-sustained ventricular tachycardia on the admission Holter.

Conclusions

Low-dose amiodarone proved to be an effective and reliable therapy reducing mortality and hospitalization in patients with severe heart failure, independently of the presence of complex ventricular arrhythmias.

BIBLIOGRAFIA

1. Maskin CS, Siskind SJ, Le Jemetel TH. High prevalence of non-sustained ventricular tachycardia in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1984; 107 (4): 896-901.
2. Olshausen KV, Stienen U, Schwarz MF et al. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61: 146-151.
3. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985; 72 (4): 681-685.
4. Bigger JT Jr. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75 (Suppl IV): IV28-IV35.
5. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac death. *Circulation* 1982; 65: 457.
6. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321 (6): 406-412.
7. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121: 158-171.
8. Kerin HZ, Frumin H, Fattel K, Aragon E, Rubenfire M. Survival of patients with nonsustained ventricular tachycardia and impaired left ventricular function treated with low-dose amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 1112-1117.
9. Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay JN, Wilson JT. Clinical, haemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *Br Heart J* 1987; 57: 436-445.
10. Neri R, Mestroni L, Salvi A et al. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: efficacy of amiodarone. *Am Heart J* 1987; 113 (3): 707-715.
11. Goldman L, Hashimoto B, Cook F, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems of assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64 (6): 1227-1234.
12. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979; 300: 1242-1245.
13. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977; 64: 191-199.
14. Pratt CM, Slymen DJ, Wierman AM et al. Analysis of the spontaneous variability on ventricular arrhythmias: consecutive ambulatory electrocardiographic recording of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1985; 56: 67-72.
15. Hamer AW, Arkless LB, Johns JA. Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-control trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 (7): 1768-1774.
16. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias. Basel Antiarrhythmic of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1171-1178.
17. Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R. Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study. *Circulation* 1991; 84: 550-557.
18. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-1062.
19. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

han tenido como objetivo evaluar los mecanismos por los cuales el Mg actúa sobre la contractilidad miocárdica concluyen en otorgarle un efecto inotrópico positivo por su papel en la generación de ATP y su interrelación con el Ca. No obstante, aquellos que analizan su efecto hemodinámico postulando reducción de las presiones arteriales media y pulmonar, con disminución de la resistencia vascular pulmonar y sistémica, abren la posibilidad de explicar el efecto inotrópico como mecanismo indirecto (reducción de la precarga y poscarga).⁷⁻⁹

Sosteniendo su efecto protector miocárdico, se ha agregado Mg a las soluciones cardioplégicas para evitar la depleción de los depósitos de ATP secundarios a episodios de isquemia prolongada.⁹

No existen informes en humanos que relacionen en forma directa el déficit o exceso de Mg con el desarrollo de miocardiopatía, pero estudios experimentales han documentado lesiones miocárdicas en animales con hipomagnesemia inducida. Estas lesiones consisten en necrosis miocárdica focal, calcificación y fibrosis.⁴

Los hallazgos anatomopatológicos de pacientes que fallecieron en forma súbita con cardiopatía isquémica mostraron bajo contenido de Mg y altas concentraciones de Ca en el tejido no infartado en relación con pacientes que fallecieron de causas no cardíacas.¹⁰

A pesar de que existe relación entre Mg y muerte súbita en la cardiopatía isquémica, aún no queda claro si el mecanismo de muerte está relacionado con disfunción miocárdica mecánica o con arritmias cardíacas.

MAGNESIO Y ACTIVIDAD ELECTRICA MIOCARDICA

El potencial de acción de la membrana celular en reposo es el resultante de los movimientos iónicos de Na, K y Ca. La función del Mg probablemente se relacione con la "habilidad" de mantener los movimientos iónicos a través del sarcolema.

Las acciones del Mg sobre la actividad eléctrica se basan en dos posibles mecanismos: 1) inhibir o bloquear los canales de K previniendo su salida, y 2) inhibir los canales de ingreso de Ca: bloquea la entrada al sarcolema.

Las arritmias inducidas por posdespolarización precoz tendrían relación con el bloqueo de los canales de entrada del K, efecto que sería antagonizado por el Mg.⁶

La posdespolarización precoz y la actividad gatillada constituyen el sustrato electrofisiológico de la torsión de punta, episodios sobre los

cuales la administración intravenosa de Mg ha demostrado efectividad aun con niveles normales de Mg.¹¹⁻¹⁴

Al analizar de manera específica los efectos de la administración de Mg sobre la conducción eléctrica, se concluye que éste prolonga la conducción del nódulo AV pero sin afectar la conducción del haz de His o duración del complejo QRS.

Arritmias ventriculares y supraventriculares han sido relacionadas con deficiencias de Mg o diferentes situaciones clínicas; esta asociación se conoce desde principios de 1935 por Zwillinger, y en 1943 Boyd y Sherf informaron sobre el tratamiento de las arritmias cardíacas con Mg.^{6,11} Existen controvertidos trabajos donde se establece una mayor incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares en pacientes con infarto agudo de miocardio que cursan con hipomagnesemia.

Rassmussen,¹³ en un estudio controlado a doble ciego, analiza a 130 pacientes con infarto agudo de miocardio definido y les administra Mg o placebo intravenoso luego de la admisión hospitalaria, analizando la incidencia de arritmias que requieren tratamiento durante la primera semana. Las concentraciones séricas de Mg fueron incrementadas como consecuencia de la infusión de Mg (de 0,7 mmol/l a 1,3 mmol/l); esta hipermagnesemia tiene correlación con la reducción en la incidencia de arritmias de 47% en el grupo placebo a 21% en el grupo tratado.

Otros autores obtienen resultados similares,¹² atribuyendo una menor incidencia de taquicardia ventricular en pacientes tratados con Mg intravenoso en las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio.

Quizás, dado que los efectos relacionados con la administración de Mg tienen un carácter multifactorial, los beneficios obtenidos se deban en parte a la corrección de su deficiencia y en parte a su efecto farmacológico.

MAGNESIO, COAGULACION Y TROMBOSIS

Los mecanismos por los cuales la hipomagnesemia tiene manifestaciones en la trombogénesis podrían dividirse en directos e indirectos. Por un lado, *in vitro* han demostrado que con altas concentraciones de Mg es posible inhibir los factores de coagulación: protrombina, trombina, factor V, VII y IX. En forma indirecta, el déficit del mismo favorecería la trombosis intraarterial secundaria al daño endotelial.⁴ El efecto anti-trombótico de altas concentraciones de Mg ha sido investigado en animales que recibieron dietas estándar a los cuales se les indujo en forma

artificial lesión intimal.²⁰

Adams y Mitchell²² demostraron *in vivo* que la aplicación tópica de solución de sulfato de Mg al 6% suprime la agregación plaquetaria en sitios de lesión arterial y que además la administración parenteral de cloruro de Mg elimina la formación del trombo. Concluyen por lo tanto que el Mg tendría actividad antitrombótica relacionada posiblemente con la inhibición de altas concentraciones de ADP presentes en los sitios de lesión arterial, situación que iniciaría la agregación plaquetaria. Además se ha comunicado que la administración de sulfato de Mg intravenoso (50 mg/kg) a perros a los cuales se les realizó ligadura arterial coronaria causándoles una estenosis del 40 al 60%, disminuye marcadamente la agregación plaquetaria en el sitio de la obstrucción, observándose ausencia de microtrombos en la arteria distal a la ligadura.^{4, 21}

Es de interés recordar que desde 1947 se menciona al tratamiento con Mg intravenoso en las enfermedades tromboembólicas y en especial en la coagulación por consumo presente en la eclampsia.²²

MAGNESIO Y TONO VASCULAR

Estudios experimentales *in vitro* demostraron que la contracción del músculo liso vascular inducida por angiotensina, K y especialmente acetilcolina es potenciada en ausencia de Mg.⁶

La hipermagnesemia induce relajación, mientras que concentraciones bajas en el espacio extracelular se relacionan con incremento del Ca intracelular.

La disminución del tono vascular podría estar mediada por el bloqueo de los canales de Ca, lo cual le otorga un papel similar al de las drogas bloqueantes cálcicas; por otro lado activa a la adenilciclase relacionada con la síntesis de AMP cíclico, de actividad vasodilatadora ampliamente conocida. Mientras que el resultado de trabajos históricos mostraba un marcado efecto hipotensor con la administración oral de Mg, en la actualidad no se consideran significativas las evidencias documentadas sobre tal efecto, siendo poco clara la función del suplemento de Mg en el tratamiento de la hipertensión arterial.^{6, 17}

Tono arterial coronario

Estudios experimentales revelaron que la depleción de Mg estimula la vasoconstricción tanto de pequeños como de grandes vasos ante la presencia de variados estímulos.

A partir de los mecanismos descriptos previamente, el Mg es un antagonista fisiológico del

MAGNESIO - EFECTOS CARDIOVASCULARES

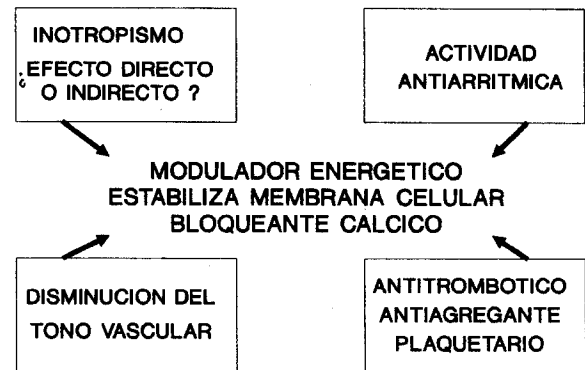


Fig. 2. Magnesio. Efectos cardiovasculares.

Ca y por lo tanto podría prevenir la contracción del músculo liso vascular. Kugiyama y colaboradores¹⁸ estudiaron la respuesta a la administración de Mg intravenoso o placebo en dos grupos de pacientes: con angina inducida por el ejercicio y el otro con angina variante. Los pacientes con angina crónica estable no disminuyeron los episodios anginosos con el esfuerzo, pero en los que tenían clínica de angina variante, la angina inducida por el ejercicio asociada con elevación transitoria del segmento ST se observó en 11 pacientes que recibieron placebo y sólo en 2 que recibieron Mg.

Más adelante, Miyagi y colaboradores¹⁵ estudiaron los efectos de la infusión intravenosa de sulfato de Mg en 20 pacientes con angina variante, con episodios inducidos por hiperventilación; el grupo tratado mostró una reducción significativa de los episodios anginosos, no observándose cambios en los parámetros hemodinámicos de ambos grupos ni diferencias en los valores séricos de Mg previos a la infusión del mismo.

Por último, el mismo grupo de trabajo¹⁷ analiza la depleción de Mg durante los episodios de angina variante teniendo en cuenta la "retención" de Mg ante una dosis de sobrecarga y su respuesta a la administración de bloqueantes cálcicos.

Los resultados muestran que existe depleción de Mg en pacientes con angina variante y estos episodios fueron revertidos con antagonistas cálcicos. Esto podría explicarse por una corrección del déficit de Mg mediada por los bloqueantes cálcicos o quizás porque la deficiencia de Mg fue secundaria al estrés inducido por el ataque anginoso con el correspondiente beneficio de este grupo de drogas.

MAGNESIO EFICACIA CLINICA

- ✓ Infarto agudo de miocardio con arritmias.
- ✓ Intoxicación digitálica.
- ✓ Arritmias supraventriculares (TSV, FA).
- ✓ Torsión de punta.
- ✓ Hipokalemia refractaria.
- ✓ Tratamiento diurético.
- ✓ Espasmo coronario.

Fig. 3. Magnesio. Eficacia clínica.

MAGNESIO Y FACTOR ENDOTELIAL DE RELAJACION

El conocimiento de la modulación del tono coronario por los factores relajadores derivados del endotelio (EDRF) ocupa en este momento especial atención.

Varias etapas en la acción de los EDRF han sido dilucidadas, conociéndose muchas sustancias que estimulan su liberación, incluyendo ADP y ATP.

Gold y colaboradores¹⁹ estudiaron el papel modulador antagónico del Mg y del Ca en la liberación de los EDRF en el músculo liso vascular de la arteria y vena pulmonar de bovinos postulando que una reducción de los niveles de Mg circulantes puede desencadenar vasoespasmo mediado por el estímulo cálcico (figs. 2 y 3).

MAGNESIO E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La hipomagnesemia ha sido asociada con arritmias cardíacas, muerte súbita y recientemente con mayor mortalidad en el infarto agudo de miocardio (IAM).

Luego del análisis de las acciones cardiovasculares del Mg es comprensible la relación existente con los mecanismos fisiopatológicos del IAM, tanto en aquellos responsables de la oclusión coronaria aguda: placa ateromatosa, trombosis y tono arterial coronario, como en los involucrados en la consolidación de la necrosis: función contráctil y excitabilidad miocárdica.

Deficiencia de magnesio: ¿causa o consecuencia del IAM?

Algunos estudios sugieren que la deficiencia de Mg puede ser preexistente;²³ se ha publicado mayor incidencia de infarto de miocardio en

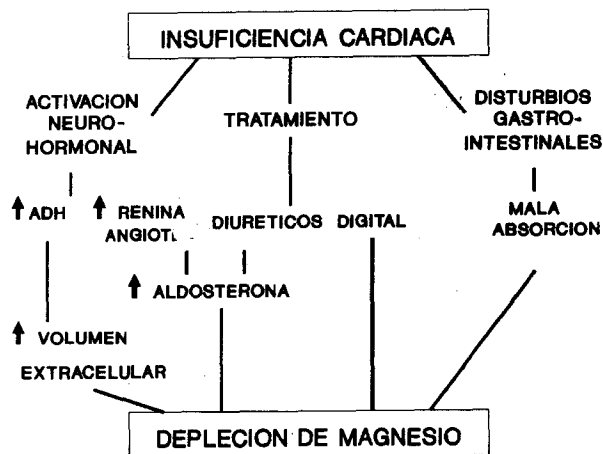


Fig. 4. Insuficiencia cardíaca. Depleción de magnesio.

jóvenes que habitan zonas de aguas blandas, teniendo alto índice de muerte súbita comparados con los habitantes de aguas pesadas.

Rasmussen,²⁴⁻²⁶ desde sus primeros trabajos con Mg intravenoso en el IAM, no encuentra diferencias entre las cifras basales de Mg del grupo tratado *versus* el grupo control, observando disminución en los valores séricos de Mg hasta las 16 horas posteriores al inicio del IAM, cifras que tienden a normalizarse gradualmente entre el tercer y sexto días.

Los resultados del estudio LIMIT-2,³⁴ referidos a 2.316 pacientes con sospecha de IAM, tienen suficiente poder estadístico como para asegurar que el tratamiento precoz con sulfato de Mg disminuye la mortalidad en el IAM, pero no pueden dar respuesta a los mecanismos involucrados. Coinciden con los hallazgos de Rasmussen en no encontrar diferencias de magnesemia basales entre grupo tratado *versus* placebo, observándose en éste hipomagnesemia a las 24 horas del inicio del IAM.

Rector encuentra una interesante asociación: los infartos no complicados tienen tendencia a mantener niveles de Mg dentro de valores normales, mientras que aquellos que cursan con insuficiencia cardíaca y arritmia ventricular se relacionan con hipomagnesemia;²³ contradictoriamente, en el estudio LIMIT-2, sin existir diferencias basales en el tamaño del IAM, el grupo Mg tuvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca clínica y radiológica, por lo cual le atribuirían al Mg un efecto farmacológico directo.³⁴

En presencia de insuficiencia cardíaca existen varias causas de hipomagnesemia relacionadas con la activación neurohormonal:³⁰ activación

del sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética,²⁸ secundarios al tratamiento con digital y diuréticos²⁹ y en relación con la mala absorción intestinal.

A pesar de que no existe respuesta a la pregunta inicial, es probable que por estímulo catecolaminérgico²³ o por los mecanismos involucrados en la insuficiencia cardíaca la depleción de Mg sea secundaria al desarrollo del IAM (fig. 4).

Efectos del magnesio intravenoso sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio

La administración intravenosa de sulfato de Mg en el IAM ha sido estudiada en varios trabajos realizados en forma controlada y randomizada pero con escaso número de pacientes. En los mismos la forma de administración utilizada fue la vía intravenosa en infusión continua durante 48 horas con el fin de realizar una corrección rápida tendiente a completar el déficit intracelular del mismo; el objetivo fue analizar el impacto del tratamiento sobre la mortalidad precoz y tardía en el IAM, tendiendo a relacionarla con la presencia de arritmia ventricular.²⁴⁻²⁷

En forma individual, los resultados han sido inconclusos, pero del metaanálisis de la variable mortalidad precoz en cada uno de ellos³¹ se encontró disminución de ésta de un 8% en el grupo control y un 4% en el grupo tratado.

Ahora disponemos de las conclusiones del estudio LIMIT-2, que analiza la mortalidad ante la sospecha de IAM utilizando un esquema terapéutico de sulfato de Mg intravenoso en 24 horas. La reducción relativa de la mortalidad es del 24% (IC: 95%) para el grupo tratado, siendo de similar magnitud al *pool* de datos de los trabajos previamente publicados y a los resultados obtenidos con drogas trombolíticas y aspirina.

El análisis de subgrupos fue realizado para testear hipótesis sobre los mecanismos involucrados en el efecto del Mg, pero los mismos no tuvieron suficiente poder estadístico; sin embargo, los autores se inclinan a adjudicarle un efecto farmacológico directa relacionado con "protección miocárdica", ya que el grupo tratado tuvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca sin haberse hallado diferencias en factores hemodinámicos (efecto fugaz) o en su acción antiarrítmica. La reducción de insuficiencia cardíaca podría tener importante implicancia en el seguimiento alejado dado el conocido poder predictor de la variable disfunción ventricular izquierda en el pronóstico de estos pacientes.

Todas las publicaciones coinciden en mencionar al *flushing* como el más común de los síntomas colaterales al inicio de la infusión, no habiendo contraindicaciones identificadas salvo ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Se encuentra en desarrollo el protocolo multicéntrico ISIS 4,³³ en donde los pacientes son randomizados según un diseño factorial entre grupo control, mononitrato, captopril y Mg intravenoso, esperando contar con 40.000 pacientes, el cual permitirá conocer no sólo el impacto sobre la mortalidad en el IAM del Mg intravenoso sino además su efecto aditivo al de las drogas mencionadas.

Con los datos que poseemos hasta hoy podríamos decir que los beneficios del tratamiento con Mg intravenoso en las primeras 24 horas del IAM representan la disminución de 25 muertes cada 1.000 pacientes tratados hasta las 4 primeras semanas del inicio de los síntomas; se podrá obtener información adicional sobre el pronóstico alejado cuando se disponga de los resultados del ISIS 4*.

CONCLUSIONES

En el curso de la historia del conocimiento del Mg persiste la afirmación de identificarlo como modulador energético íntimamente relacionado con el metabolismo del potasio y del calcio. Sus aplicaciones terapéuticas han ido modificándose en el transcurso del tiempo, desde el replanteo de su indicación en la hipertensión arterial, hasta considerarlo como opción en la cardiopatía isquémica.

El carácter multifactorial de las acciones del Mg le otorgan la capacidad de tener un papel protector miocárdico; se lo ha relacionado con la disminución del tamaño del IAM, así como de la agregación plaquetaria, tensión basal de las arteriolas, resistencia vascular periférica, incrementando la vasodilatación coronaria.

Aún queda por aclarar si sus efectos terapéuticos se deben al suplemento o a la corrección de estados relacionados con hipomagnesemia. Deberá ser analizado a la luz de los resultados futuros si la potencia de este tratamiento, que ha demostrado ser seguro, simple y de bajo costo, es tan eficaz como para disminuir la mortalidad precoz y tardía en el IAM.

* Nota del director: la presentación en noviembre de 1993 de los resultados preliminares del estudio ISIS 4 no mostró beneficio en cuanto a mortalidad a 35 días con la administración de Mg en el IAM.

SUMMARY

In recent years the use of magnesium has increased; substantially, not only in those clinical entities in which there is no doubt concerning its beneficial effects, but also in other cardiovascular syndromes. In order to understand its therapeutic properties, we analyzed the role of magnesium in the pathophysiology of myocardial contractile and electrical mechanisms, as well as in the process of thrombosis and platelet aggregation that occurs during acute myocardial infarction. It remains unclear whether its therapeutic effects are due to supplementation or to correction of magnesium deficiency. The results of ongoing trials will probably clarify the role of magnesium in the treatment of acute myocardial infarction.

BIBLIOGRAFIA

1. Rude Rovert K: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 316-346.
2. Wacker WEC, Paris AF: Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 1968; *278*: 658-663.
3. Whang R et al: Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985; *145*: 1686-1689.
4. Seeling M: Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations. Magnesium and chloride. Loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 46-216.
5. Karppanen H: Epidemiologic studies on the relationship between magnesium intake and cardiovascular diseases. *Artery* 1981; *9*: 190-199.
6. Reinhart R: Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; *121*: 1513-1521.
7. Rasmussen HS: Myocardial contractility and performance capacity after magnesium infusions in young. Healthy persons: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Cardiol* 1988; *11*: 541-545.
8. Gottlieb SS: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 396-426.
9. Scheinman M et al: Magnesium metabolism in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1969; *33* (1): 235-241.
10. Chipperfield B et al: Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am Heart J* 1978; *95*: 732-737.
11. Rondeu DM: Magnesium treatment of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 436-466.
12. Ceremuzynski I. et al: Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulfate. *Am Heart J* 1989; *118*: 1333-1334.
13. Rasmussen HS et al: Magnesium infusion reduce the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1987; *10*: 351-356.
14. Perticone F et al: Efficacy of magnesium sulfate in the treatment of torsade de pointes. *Am Heart J* 1986; *112*: 847-849.
15. Miyagi H et al: Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989; *79*: 597-602.
16. Kazuo G, Hirofumi Y et al: Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; *65*: 709-712.
17. Whelton P et al: Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 266-306.
18. Kugiyama K et al: Subpression or exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1988; *12*: 1177-1183.
19. Gold M et al: Antagonist modulatory roles of magnesium and calcium on release of endothelium derived relaxing factor and smooth muscle tone. *Circ Res* 1990; *66*: 355-366.
20. Durlach: Magnesium. Deficiency thrombosis. *Lancet* 1967; *24*: 1382.
21. Hughes A: Plaquets, magnesium and myocardial infarction. *Lancet* 1965; *1*: 1044-1046.
22. Adams JH, Mitchell JRA: The effect of agents with modify platelets behavior and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. *Thromb Haemost* 1979; *42*: 603-610.
23. Saehan J: Importance of magnesium chloride repletion after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 356-386.
24. Rasmussen HS: Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; *1*: 234-235.
25. Rasmussen HS: Magnesium infusion reduce the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1987; *10*: 351-356.
26. Rasmussen HS: One year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction. Initially treated with intravenous magnesium or placebo. *Clin Cardiol* 1988; *11*: 337-381.
27. Shechter M et al: Beneficial effects of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; *66*: 271-274.
28. Dargie HJ: Interrelation of electrolytes and renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; *65*: 28E-32E.
29. Hollifield J: Thiazide treatment of systemic hypertension: Effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 226-256.
30. Gottlieb S: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 396-426.
31. Teo K, Held P, Collons R, Yusuf S: Effect on intravenous magnesium on mortality in myocardial infarction. *Circulation* 1990; *82*: 393.
32. Yusuf S: Routine medical management of acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; *82* (3): 117-134.
33. ISIS 4: Protocol. International version. February 1991.
34. Woods KL, Fletcher S: Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT 2). *Lancet* 1992; *339*: 1553-1558.