

Temas de actualidad

El uso profiláctico de drogas antiarrítmicas del tipo I en pacientes después del infarto de miocardio. Un dilema cardiológico

CHRISTIAN R. KLIMT y SANDRA FORMAN

The Maryland Medical Research Institute

Dirección para separatas: 600 Wyndhurst Avenue, Baltimore, Maryland 21210 (U.S.A.)

Trabajo recibido para su publicación: 2/85. Aceptado: 3/86

Esta revisión presenta ensayos clínicos prolongados (más de dos meses) de drogas antiarrítmicas en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). Los estudios fueron incluidos si satisfacían los siguientes criterios: 1) un tamaño de muestra de al menos 100 pacientes, 2) asignación aleatoria de tratamiento y control y 3) consignación de la mortalidad total o de la mortalidad coronaria.

Fueron aceptados en esta categoría 7 estudios¹⁻⁸ (la Tabla I fue modificada de May y col.¹). Seis de ellos fueron a doble ciego. Los pacientes entraron en el estudio dentro de las tres primeras semanas de su infarto y antes de ser dados de alta. En los primeros seis estudios todos los pa-

cientes fueron incluidos, independientemente de la presencia o ausencia de latidos ectópicos. En el estudio de la aprindina de Ghent-Rotterdam los pacientes fueron seleccionados únicamente si presentaban arritmias ventriculares malignas durante 10 días después del IAM. En este estudio también se determinó el dosaje de la droga mediante la supresión de la arritmia, hecho éste que inhabilita el ciego en el estudio. Por estas dos razones, los resultados de este último trabajo no fueron incluidos.

La Fig. 1 muestra la diferencia porcentual relativa de la mortalidad total para cada estudio, así como los límites de confianza a nivel 95%. Si estos límites no pasan la línea del 0, la diferencia se con-

Tabla I
Descripción de los estudios a largo plazo con drogas antiarrítmicas

Droga	tipo de control	tipo de ciego	Número aleatorio	Entrada	Duración del seguimiento (meses)
<i>Phenytoin</i>					
Estudio cooperativo	Baja dosis de Phenytoin	doble	568	al alta	12
Peter	Cuidado habitual	abierto	150	antes del alta de UC	24
<i>Tocainide</i>					
Ryden	Placebo	doble	112	2 días	6
Bastian	Placebo	doble	146	7-10 días	6
<i>Mexiletine</i>					
Chamberlain	Placebo	doble	344	6-14 días	4 (intervención de 3 meses)
IMPACT	Placebo	doble	630	3-25 días	12
<i>Aprindine</i>					
Ghent-Rotterdam Study	Placebo	doble	300	11-16 días	12

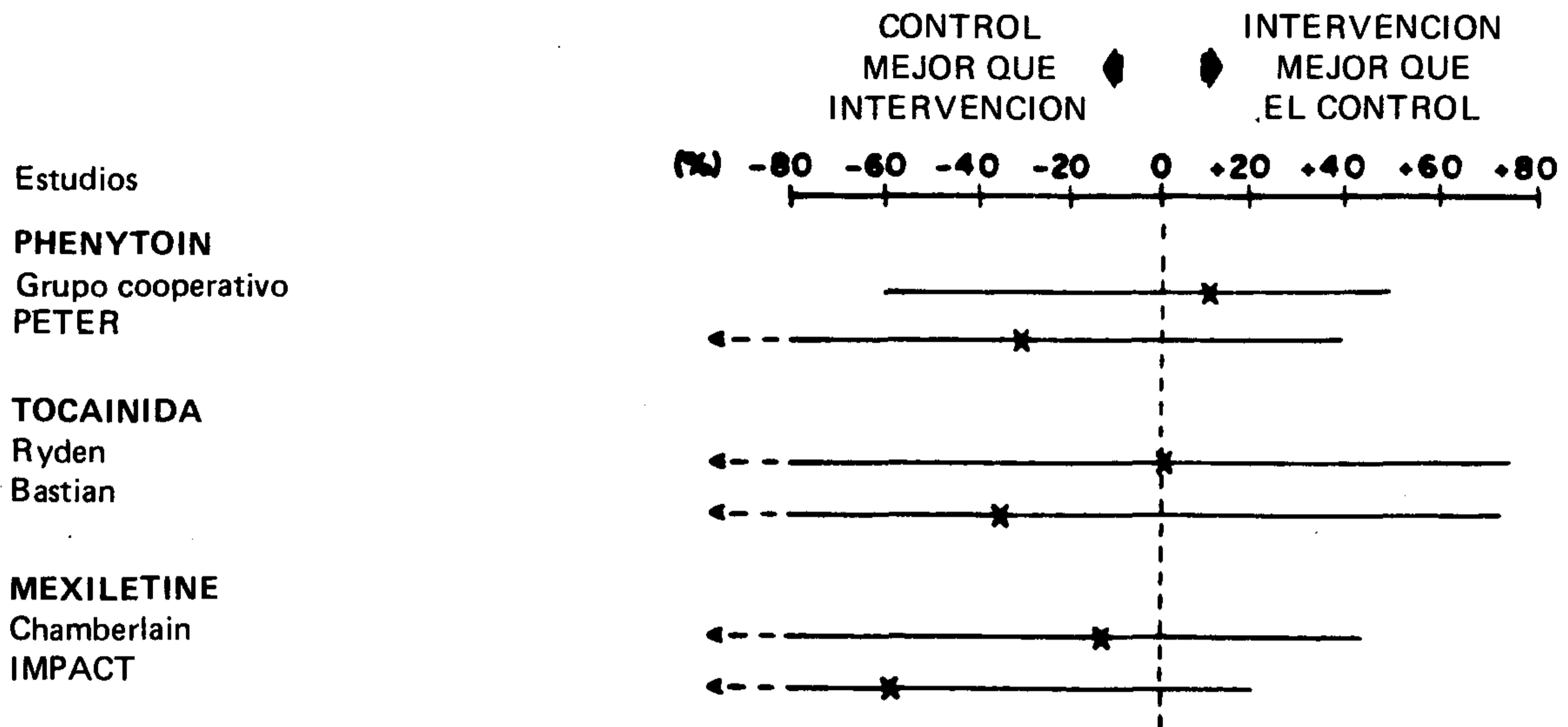


Fig. 1. Diferencias de la mortalidad relativa y los límites de confianza a nivel 95 %.

sidera significativa por criterios convencionales. Los valores registrados a la derecha de la línea de cero indican resultados beneficiosos y los registrados a la izquierda, resultados desfavorables. En ninguno de los estudios se registró una diferencia significativa en la mortalidad total entre el control y los grupos tratados. En 4 de los trabajos se observó un efecto adverso del tratamiento antiarrítmico. En uno solo de ellos el tratamiento mostró efectos beneficiosos.

Aun en catorce estudios de corta duración revisados por Furberg⁹, en los cuales el tratamiento duró menos de dos meses, siete mostraron resultados más favorables para el tratamiento y seis favorecieron al placebo, considerando la mortalidad total (en ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas). En el 14º estudio, la duración del seguimiento fue de una hora y no se registraron muertes.

Los resultados del International Mexiletine Placebo Antiarrhythmic Trial (IMPACT)^{8,10-12}, el más grande de los estudios con seguimiento a largo plazo (630 pacientes) será discutido con mayor detalle. Los pacientes fueron designados aleatoriamente para recibir placebo o mexiletina de liberación lenta (Mexitil-perlongets, 320 mg, ID).

MORTALIDAD Y RECURRENCIA DEL INFARTO

Se registraron 24 muertes (7,6%) en el grupo mexiletina y 15 muertes (4,8%) en el grupo placebo ($Z = 1,45$). La diferencia relativa en la mortalidad total fue del 58%. De las 39 muertes, 35 fueron atribuidas a enfermedad coronaria, 21 en el grupo mexiletina y 14 en el grupo placebo ($Z = 1,18$). El grupo mexiletina superó en muertes, ya sea sú-

bita o no súbita, al grupo placebo. Siete muertes, (2,2%) en el grupo mexiletina y 4 (1,3%) en el grupo placebo padecieron muerte súbita (ocurrieron dentro de la hora del comienzo de los síntomas). La diferencia relativa en la muerte súbita fue 69%. Catorce muertes (4,4%) del grupo mexiletina y 10 (3,2%) del grupo placebo fueron muertes coronarias no súbitas. Esto constituyó una diferencia relativa del 38%. La mayoría de las muertes y la mayoría de las diferencias de la mortalidad entre los grupos placebo y mexiletina ocurrieron antes del mes de seguimiento. Por consiguiente, no pueden extraerse conclusiones respecto de los niveles séricos de la droga o los hallazgos del Holter post-tratamiento en estos pacientes. La tabla de tasas de mortalidad coronaria aparece en la Fig. 2. Las tasas de mortalidad son mayores en el grupo mexiletina que en el grupo placebo.

Se registraron 13 IAM recurrentes no fatales en el grupo mexiletina y 18 en el grupo placebo ($Z = 0,96$), lo que muestra una tendencia favorable para la droga. La Fig. 3 muestra la tabla del porcentaje de IAM recurrentes.

EFECTOS DE LA MEXILETINA SOBRE LAS ARRITMIAS

Las arritmias complejas o frecuentes (objetivo primario) fueron definidas como la ocurrencia de 30 o más latidos ventriculares ectópicos en dos bloques consecutivos de 30 minutos o por lo menos un colgajo de dos o más latidos ventriculares ectópicos en las 24 horas de Holter.

Los hallazgos de estos ECGs son presentados en la Fig. 4. Una reducción significativa de la ocurrencia de nuestro objetivo primario se observó en el

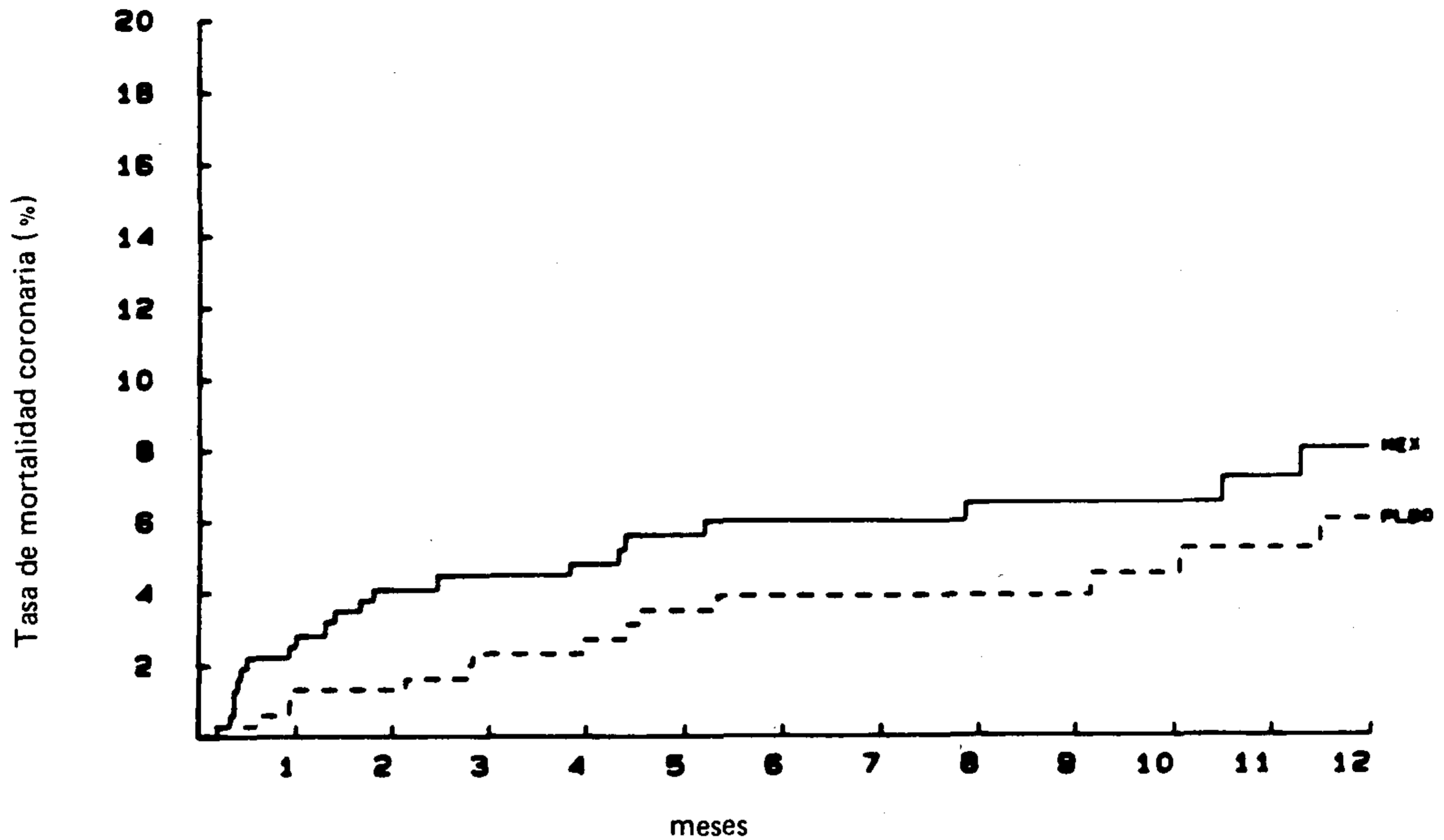


Fig. 2. IMPACT. Tasa de mortalidad coronaria.

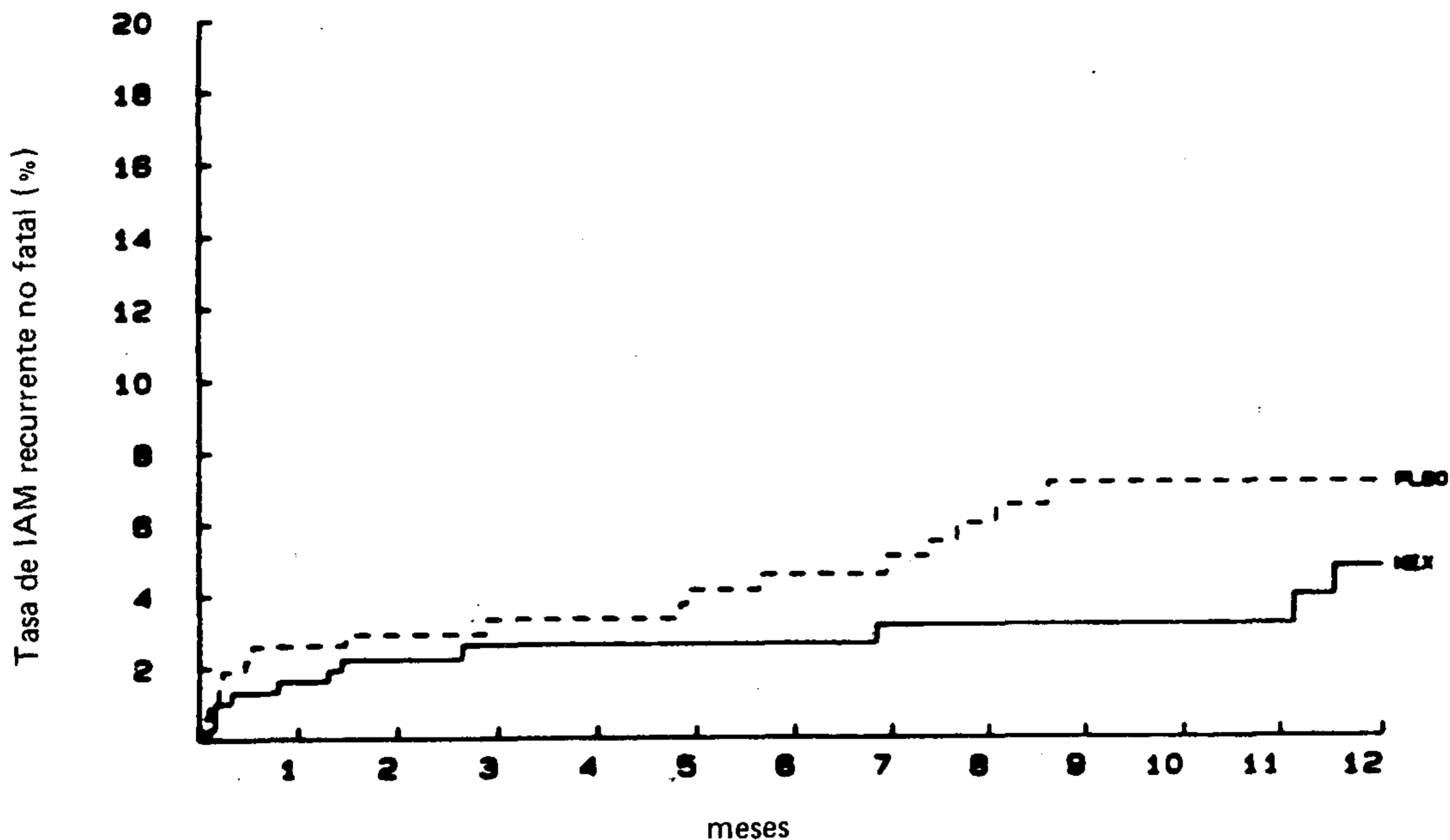


Fig. 3. IMPACT. Tasa de IAM recurrente no fatal.

grupo mexiletina, cuando éste fue comparado con el grupo placebo en los meses 1 y 4, produciendo un valor de Z de $-5,04$ y $-3,98$ respectivamente. La tendencia permaneció positiva en el mes 12. El número de pacientes con este objetivo primario se incrementó en el mes 1 (58%) cuando se lo compa-

ró con el basal (37,6%) en el grupo placebo. Este aumento puede atribuirse al cambio de vida que implica el abandonar el hospital. El aumento en el grupo mexiletina fue significativamente menor.

Las diferencias mexiletina-placebo en la ocurrencia del objetivo primario para los pacientes con y

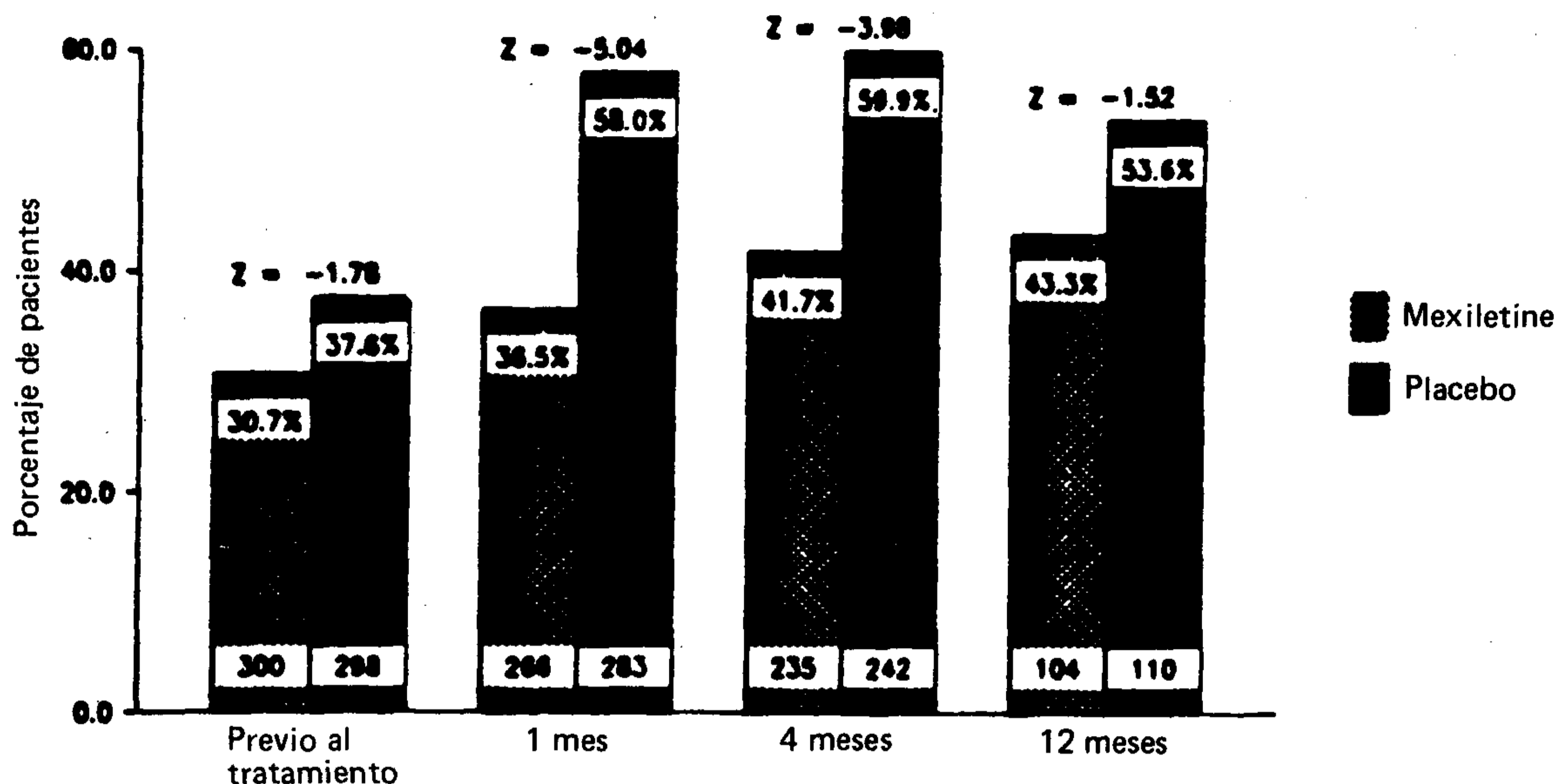


Fig. 4. IMPACT. Resultados considerando el objetivo primario. Ocurrencia de arritmias frecuentes o complejas.

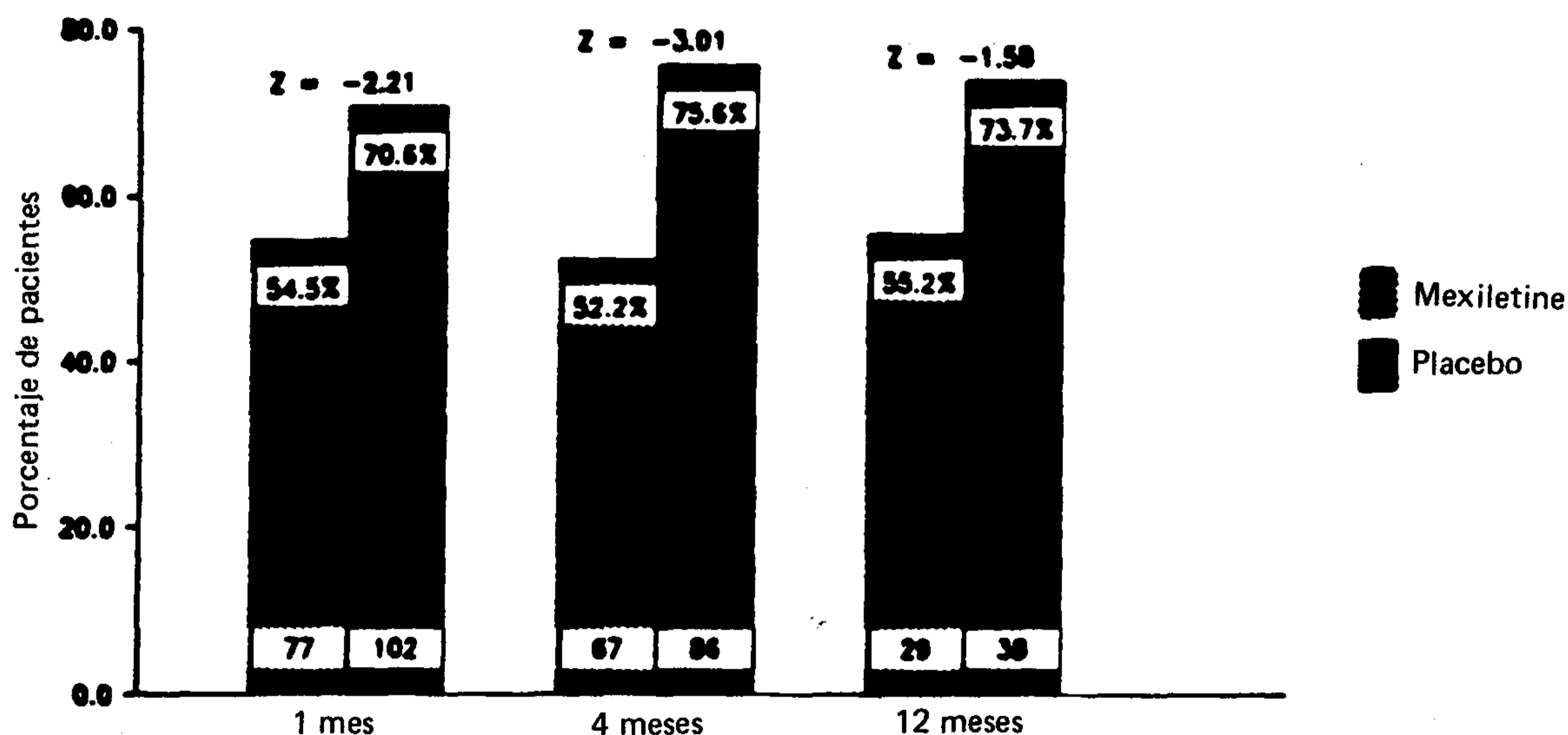


Fig. 5. Ocurrencia de las arritmias frecuentes o complejas en pacientes que presentaban las mismas antes del tratamiento.

sin estas arritmias en el momento de entrada, fueron similares a las diferencias observadas para todos los pacientes (Figs. 5 y 6).

En los pacientes con arritmias basales, un 83% seguían presentándolas en el grupo placebo durante cualquier momento de los 12 meses siguientes y sólo un 70% en el grupo tratado ($Z = -2,12$). De los pacientes que no tuvieron arritmias basales, el 63% del grupo placebo presentó arritmias complejas o frecuentes en una o más de las visitas del seguimiento, mientras que eso ocurrió en el 49% de los pacientes del grupo mexiletina ($Z = -2,72$).

DISCUSION

Se ha creído por muchos años que existe una secuencia natural, particularmente en los pacientes con IAM, desde la ausencia de latidos ectópicos, latidos ectópicos aislados, ($<30/1/2$ hora), latidos ectópicos frecuentes (más de 3000 en 24 horas), dupletas, colgajos de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y muerte. Sin embargo existe otra escuela de pensamiento. El IAM deja un miocardio alterado en el cual se desarrollan cicatrices que producen cambios locales de las propiedades electrofisiológicas generadoras de un camino para la producción de las arritmias ventriculares malignas

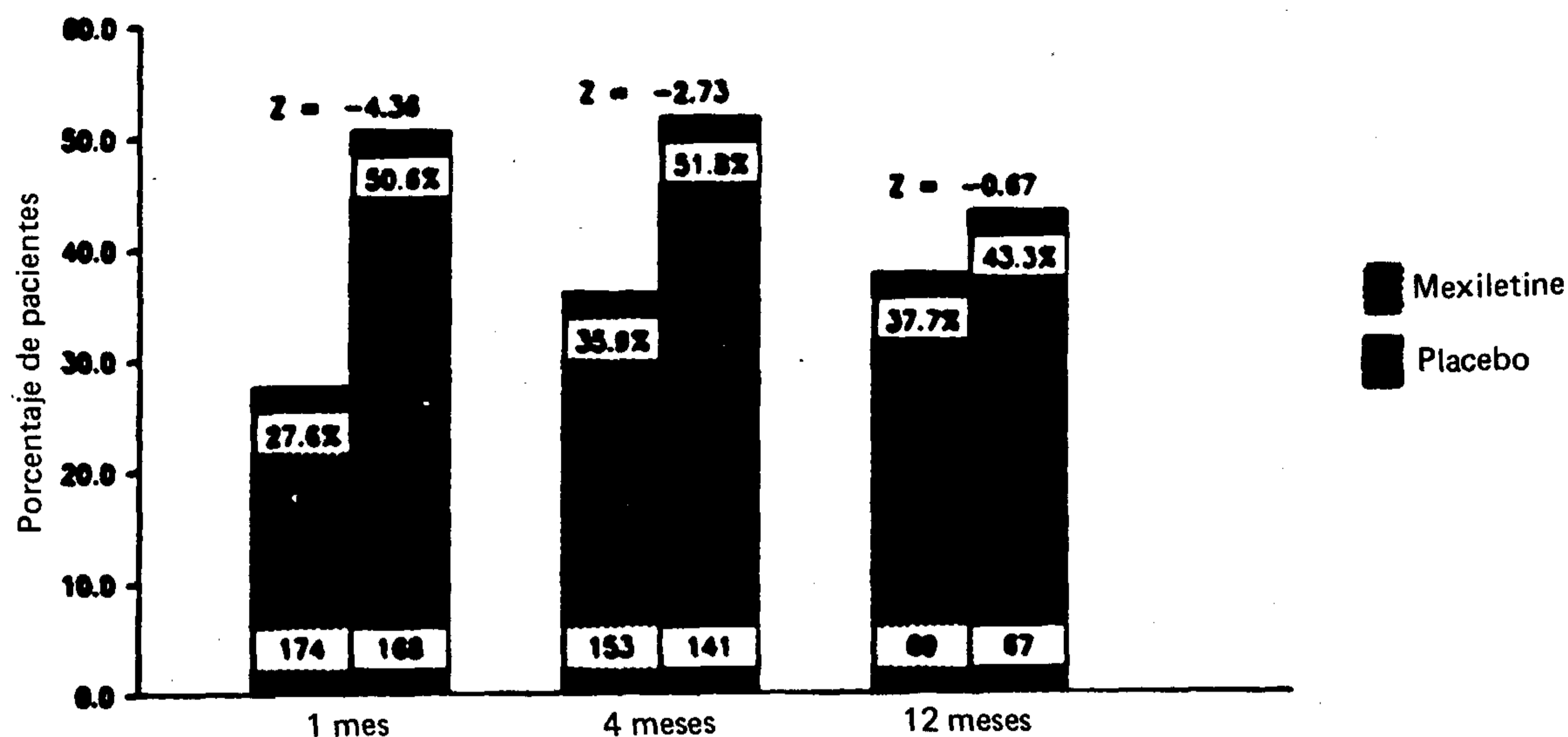


Fig. 6. Ocurrencia de las arritmias frecuentes o complejas en pacientes que no presentaban las mismas antes del tratamiento.

sostenidas. Este camino puede ser estimulado espontáneamente o por impulsos químicos o eléctricos. Únicamente aquellos pacientes con estas anomalías presentan el riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte. El tratamiento crónico con drogas antiarrítmicas puede, en algunos pacientes, aumentar la susceptibilidad a la muerte coronaria, súbita o no súbita^{13*}.

Los datos del estudio IMPACT indican que, de los pacientes con arritmias basales frecuentes o complejas y no tratados, el 83% continúa con las mismas durante el año subsiguiente. Por otra parte, estas arritmias aparecen en el 63% de los pacientes que no las presentaban precozmente después del IAM. La supresión de estas arritmias fue demostrada en ambos tipos de pacientes entre los meses 1 y 4. Sin embargo, los hallazgos clínicos correspondientes son sorprendentes. Ninguno de dichos hallazgos mostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la mortalidad total y la mortalidad coronaria (90% de todas las muertes) mostraron una tendencia negativa en el grupo tratado. Esta tendencia negativa se concentró durante los tres primeros meses de tratamiento. A partir de entonces, las dos curvas de supervivencia son paralelas hasta el mes doce. En otro sentido, el IAM recu-

rrente mostró una tendencia favorable en el grupo tratado que ocurrió durante los meses 5 y 12.

Es aceptado que muchas de las drogas antiarrítmicas del tipo I pueden permitir la inducción de fibrilación ventricular por estimulación intracardíaca eléctrica en corazones previamente no susceptibles. Esto puede explicar la ocurrencia de un número mayor de muertes súbitas en el grupo tratado que en el grupo no tratado. Al dividir la muerte coronaria en súbita y no súbita podría esperarse una tendencia desfavorable mayor para la muerte súbita. No obstante, el estudio IMPACT sugiere que la tendencia negativa afecta a ambas categorías. En contraste con el tratamiento con betabloqueadores, donde el efecto antiarrítmico es también, a veces, el primer objetivo, el tratamiento crónico con drogas antiarrítmicas del tipo I, después del IAM, no se asocia con una reducción de la mortalidad. La indicación de este tipo de drogas debe ser reducida al tratamiento a corto plazo de arritmias graves. El comité de consejos del United States Food and Drug Administration (FDA) y los funcionarios responsables en el FDA están preocupados por este problema.

Desafortunadamente, el tamaño de la muestra en todos los estudios considerados no fue adecuado para determinar la significación de la tendencia en la mortalidad. Aún en el caso de IMPACT, el estudio más grande de este tipo, no se puede concluir si la significativa reducción observada en todos los tipos de arritmias fue beneficiosa, indiferente o perjudicial para los pacientes.

* Los autores agradecen la discusión de este enunciado con el Dr. C. L. Tomaso de University de Maryland.

BIBLIOGRAFIA

1. May GS, Eberlein KA, Furberg CD et al: Secondary prevention after myocardial infarction: a review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 24: 349, 1982.
2. Collaborative Group: Phenytoin after recovery from myocardial infarction: controlled trial in 568 patients. *Lancet* 11: 1055, 1971.
3. Peter T, Ross D, Duffield A et al: Effect on survival after myocardial infarction of long-term treatment with phenytoin. *Br Heart J* 40: 1356, 1978.
4. Ryden L, Arnman K, Conradson T-B et al: Prophylaxis of ventricular tachyarrhythmias with intravenous and oral tocainide in patients with and recovering from acute myocardial infarction. *Am Heart J* 100: 1006, 1980.
5. Bastian BC, McFarland PW, McLaughlan JH et al: A prospective randomized trial of tocainide in patients following myocardial infarction. *Am Heart J* 100: 1017, 1980.
6. Chamberlain DA, Jewitt DE, Julian DG et al: Oral mexiletine in high-risk patients after myocardial infarction. *Lancet* 11: 1324, 1980.
7. Van Durme JP, Hagmeijer F, Bogaert M et al: Chronic antidysrhythmic treatment after myocardial infarction. Design of the Ghent-Rotterdam Aprindine Study, in Boissel JP and Klimt CR (Eds), "Multicenter Controlled Trials: principles and problems." *INSERM* 76: 43, 1977.
8. IMPACT Research Group: International Mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial. I. Report on arrhythmia and other findings. Submitted to JACC.
9. Furberg CD: Effect of Antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 52: 32C, 1983.
10. IMPACT Research Group: Report on arrhythmia, mortality and other findings. Presented at Am Heart Assoc. Nov. 1983.
11. IMPACT Research Group: ECG results. Presented by JP Van Durme at AM College of Cardiology, Dallas, March 1984.
12. IMPACT Research Group: Clinical Findings. To be presented by CR Klimt at European Congress of Cardiology, Dusseldorf, July 1984.
13. Tomasso CL and Kehoe RF: Sudden cardiac death: risk, evaluation, and primary prevention. *Geriatrics* 38: 42, 1983.