

Tema de actualidad

Propuesta de un protocolo de estudio de drogas antiarrítmicas

SERGIO J. DUBNER
GRACIELA M. GIMENO
BENJAMIN D. ELENCAJG
RICARDO QUINTEIRO
JORGE E. TRONGE
CARLOS A. BERTOLASI
Servicio de Cardiología,
Hospital Municipal de Agudos
"Dr. Cosme Argerich" y
Hospital Privado Sanatorio Güemes,
Buenos Aires

El estudio de las arritmias ventriculares, su evolución y tratamiento, constituye un objetivo de primordial importancia en la permanente lucha contra la muerte súbita (MS). Si bien ésta es la resultante de diversos factores, anatómicos, funcionales o medicamentosos, la extrasistolia ventricular tendría una íntima relación con la génesis del evento final.

En pacientes que cursan un infarto agudo de miocardio, las arritmias ventriculares facilitan la aparición de taquicardia o fibrilación ventricular (FV). Estudios randomizados efectuados en unidad coronaria en estos pacientes han demostrado una menor incidencia de FV en aquellos que han sido tratados profilácticamente con drogas antiarrítmicas,^{1,2} siempre que se alcance un nivel sérico adecuado y se inicie su administración en las primeras horas del comienzo de los síntomas.

En pacientes portadores de arritmias crónicas, diversos autores han demostrado que las arritmias frecuentes y complejas se acompañan de una mayor incidencia de MS, y en los casos donde el evento final pudo ser registrado se observó que la arritmia fatal estaba relacionada, en un alto porcentaje, con la extrasistolia ventricular que la precedía.³⁻⁷

Este mejor conocimiento de las arritmias ventriculares, su tremenda variabilidad espontánea,^{8,9} la introducción de numerosos fármacos antiarrítmicos y la ausencia de un protocolo de estudio de drogas común a todos los centros de investigación y a todas las drogas, motivó a nuestro grupo a la elaboración de uno apropiado para tal fin. Lo hemos dividido en varios niveles de complejidad para que pueda ser adecuado a las posibilidades de cada centro de investigación.

El protocolo fue diseñado tanto para el estudio de nuevas drogas antiarrítmicas en fase 2 de desarrollo como para el de aquellas que ya son de uso corriente, en portadores de arritmias crónicas y estables.

PROTOCOLO

Se estudiarán en forma randomizada pacientes con extrasístoles ventriculares (EV) clínicamente significativas.

Selección de pacientes

Ingresan al plan pacientes de ambos sexos, menores de 65 años,

portadores de arritmias ventriculares frecuentes y estables y libres de medicación antiarrítmica.

Se requiere la presencia de 30 o más EV promedio por hora, durante 24 horas, registrados en un electrocardiograma dinámico (ECD), sistema Holter, considerado como control.

Los casos ingresados se clasifican de acuerdo con sus características:

Grupo A: Sin formas complejas (EV monofocales).

Grupo B: Con formas complejas.

- a) EV apareadas.
- b) Taquicardia ventricular.
- c) Polifocales.
- d) Fenómeno R/T:
 - 1) con latido sinusal (R/T);
 - 2) en EV apareadas (R/T').

Para cada uno de estos subgrupos se requieren más de 15 latidos con dichas características en el registro de 24 horas (en el caso de la taquicardia ventricular se entiende que pueden ser cinco crisis de 3 EV consecutivas o una crisis de 15 EV o equivalentes).

Consideramos fenómeno R/T cuando la relación entre el intervalo de acoplamiento y el intervalo Q-T es menor de 1.

Es de enfatizar que todos los pacientes deben presentar las características del Grupo A, y posteriormente serán distribuidos en los distintos subgrupos de acuerdo con la modalidad de la extrasistolia.

Una vez ingresado al plan, se efectuará una ergometría.

Se excluyen aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia sinusal (menor de 55 por minuto), infarto agudo de miocardio (menos de tres meses de evolución), bloqueo de rama izquierda, hipotensión sostenida (menor de 100 mmHg), insuficiencia renal o hepática y embarazo.

Estudio de la droga

Dividimos esta fase en niveles de complejidad de acuerdo con las posibilidades de cada centro investigador.

Primer nivel. Búsqueda de efectos terapéuticos, tóxicos o biológicos.

Se utiliza un sistema doble ciego, randomizado, con tres diferentes dosis (baja, media y alta) para cada droga. Estas dosis serán definidas para cada fármaco antes de iniciar el plan de estudio.

Se evalúa la droga en estudio contra otra droga con reconocido efecto antiarrítmico o placebo. Luego de un período de *wash out*, para eliminar todo efecto antiarrítmico residual de medicación previa, se inician dos períodos consecutivos de 12 días de duración cada uno, para droga o placebo. Los períodos se subdividen en tres etapas de cuatro días cada una, en los que se prueba cada una de las diferentes dosis.

Durante cuatro días consecutivos los pacientes reciben la droga A en dosis baja. En el tercer día de esta etapa se realiza un ECD de 24 horas. El cuarto día se utiliza para evaluar los efectos terapéuticos obtenidos en el registro.

Un esquema similar se emplea con la dosis media y alta de esta droga. El paciente será mantenido en este esquema con la primera droga hasta la aparición de una de las siguientes respuestas:

- 1) Disminución del 80% del número total de EV.
- 2) Presencia de efectos hemodinámicos indeseables o arritmias letales.
- 3) Efectos colaterales.

La presencia de una o más de las respuestas precedentes marcará la finalización de un ciclo, y se pasará a droga B. Si no se comprueba ningún efecto luego de los tres períodos, se cambia a la droga B con similar esquema (Fig. 1).

En el período de entrecruzamiento medicamentoso (A a B, o B a A), se realiza otro período de *wash out* equivalente a cuatro vidas medias. Para mantener el sistema de doble ciego, elegiremos el período de *wash out* de la droga de mayor vida media. En esta etapa se realiza otro ECD.

Cuando se estudia una droga con ciertas particularidades, como la amiodarona, que presenta un período de latencia y efecto residual muy prolongado, los períodos de *wash out* deben ser

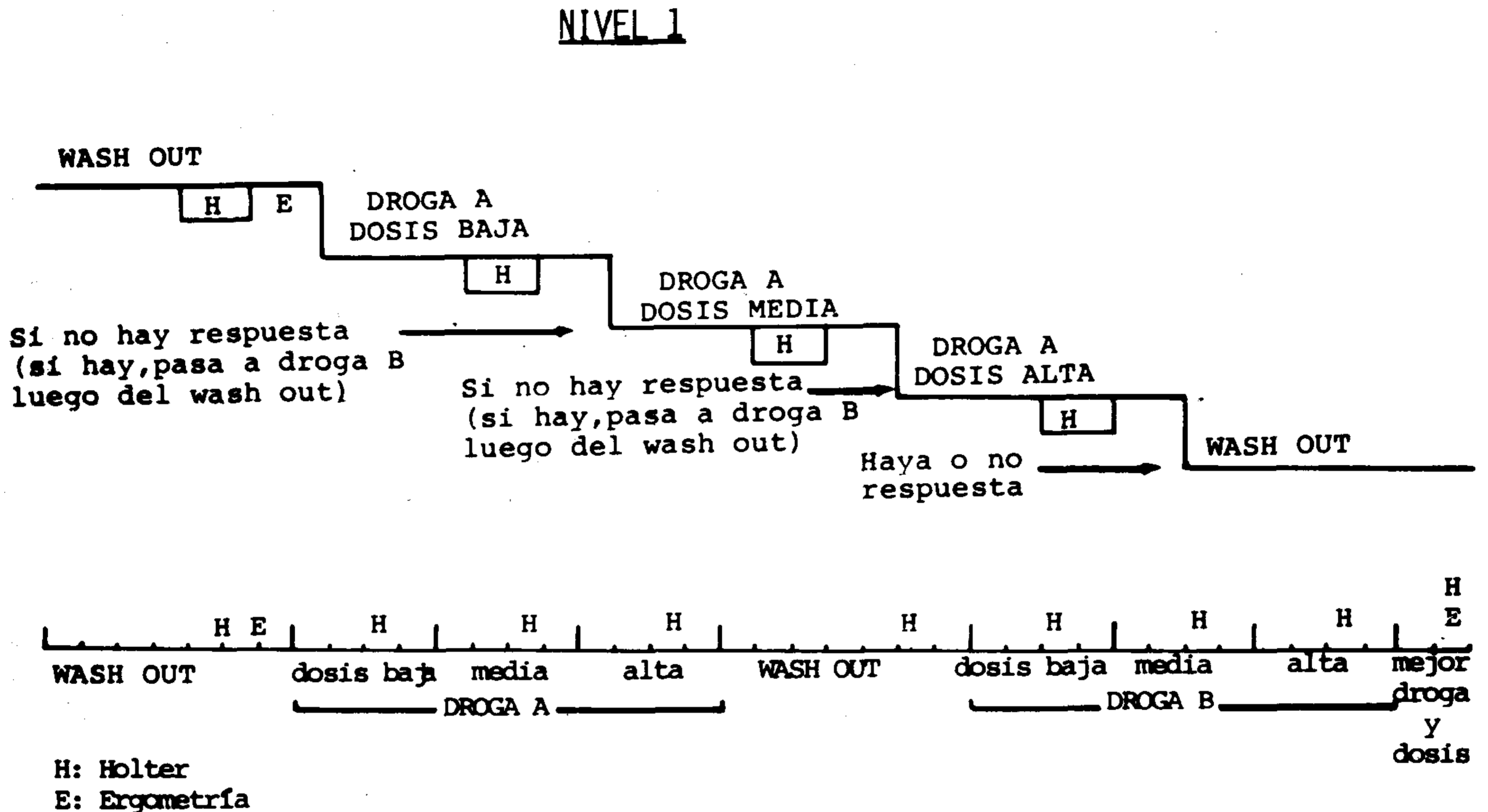


Fig. 1

modificados de acuerdo con la experiencia previa.

Una vez concluido el período de estudio, la mejor droga y dosis será resumida durante 48 horas, realizándose posteriormente un nuevo test ergométrico.

Segundo nivel. Test agudo.

La obtención de niveles séricos terapéuticos resulta esencial para la efectividad de la mayoría de las drogas antiarrítmicas. El alcanzar dicho nivel con una dosis única constituye la base de la evaluación aguda del efecto antiarrítmico. Ello permite una rápida valoración de las diferentes drogas en plazos breves.

El test agudo permite definir, durante la evolución temporal de los cambios en la concentración sérica de la droga, los efectos farmacológicos sobre la arritmia y la presencia o ausencia de efectos colaterales.

Se usa como dosis única la mitad de la dosis diaria de mantenimiento y los pacientes son registrados con un ECD durante un período de 8 horas, de las cuales las dos primeras serán con-

sideradas como control (Fig. 2).

Se considera un test agudo positivo solamente si se observa una reducción del 90% en el número de EV comparadas con el período control.

Si la droga en estudio puede ser administrada en forma oral (VO) y endovenosa (IV), se comparan los efectos logrados en ambas vías respecto del placebo. Se estudiarán durante tres días consecutivos pacientes hospitalizados que presenten no menos de 30 EV por hora. Las primeras cuatro horas de registro (8 a 12 horas), durante los tres días, son consideradas como de control. Durante el segundo período de cuatro horas (12 a 16) se administra el fármaco en estudio y placebo.

Las restantes horas registradas (16 a 8 horas) son consideradas como período de *wash out*. Durante el período de estudio (12 a 16) se administra, en forma randomizada, una dosis única de la droga en estudio VO y placebo en infusión continua en el primer día; la droga EV y el placebo VO en el segundo día; y en el

TEST AGUDODROGAS QUE SE ADMINISTRAN POR VIA ORAL EXCLUSIVAMENTE

Control	2 horas.
Medicación	50% de la dosis diaria de mantenimiento.
Evaluación	6 horas.

Fig. 2

tercero, se administra el placebo por ambas vías (Fig. 3).

Obviamente, cuando se estudie una sola vía de administración, el plan se reduce a dos días.

Tercer nivel. Concentración plasmática.

Se evalúa la relación entre los dosajes de los niveles séricos y la respuesta terapéutica, biológica o tóxica hallada. Para ello se determina la concentración plasmática de la droga, una hora después de administrada durante el tercer día de tratamiento (que corresponde al día de registro del ECD), en cada una de las etapas (dosis baja, media y alta) de un estudio de primer nivel.

En aquellos pacientes a los que se les realiza el test agudo por VO exclusivamente se determinarán los niveles séricos en forma horaria a partir del momento de la administración del fármaco. En el estudio comparativo entre VO e IV se realizará la determinación una hora después de la administración y al final del período de estudio.

Cuarto nivel. Evaluación electrofisiológica.

En razón de que la mayoría de los agentes antiarrítmicos ejercen su acción a través de sus efectos sobre el automatismo, conducción y período refractario del corazón, los estudios a realizar para evaluar las propiedades de un agente antiarrítmico deben ser efectuados con técnicas que permitan el análisis de dichas propiedades del corazón. Ello se consigue me-

TEST AGUDODROGAS QUE SE ADMINISTRAN POR VIA ORAL Y ENDOVENOSA

	Día 1	Día 2	Día 3
8-12hs	C O N T R O L		
12-16hs	x I.V. P V.O.	x V.O. P I.V.	P V.O. P I.V.
16- 8hs	W A S H O U T		

x: Droga en estudio.

P: Placebo.

V.O.: Vía oral.

I.V.: Vía intravenosa.

La administración de la droga y placebo variará de acuerdo a la randomización.

Fig. 3

dante el empleo del registro de electrocardiogramas intracavitarios y técnicas de estimulación eléctrica del corazón.

1) Efectos sobre el automatismo

El automatismo puede ser evaluado teniendo en cuenta que tal propiedad descansa en la presencia de un tipo de célula cardíaca que se caracteriza por presentar despolarización diastólica espontánea. De manera que puede considerarse:

a) Prolongación del ciclo sinusal espontáneo como evidencia de depresión de la pendiente de despolarización diastólica en el nódulo sinusal.

b) Tiempo de recuperación del nódulo sinusal simple y corregido usando técnicas del extraestímulo y de sobreestimulación y que muestra el efecto de la estimulación eléctrica sobre la pendiente de despolarización diastólica a través de la acción sobre la bomba Na-K.

c) Estudio de las parasistolias.

2) Efectos sobre la conducción

Los efectos de las drogas antiarrítmicas sobre

la conducción del estímulo en el corazón pueden ser evaluados teniendo en consideración la medición de los siguientes intervalos:

a) Conducción intraauricular: representada por el tiempo comprendido entre la inscripción del electrograma auricular alto y el electrograma auricular bajo o el electrograma auricular alto y el electrograma intraesofágico (electrograma de aurícula izquierda).

b) Tiempo A-V nodal: intervalo AH.

c) Tiempo intraventricular: intervalo HV.

d) Tiempo total de despolarización ventricular: intervalo QV.

e) Intervalo QT simple y corregido.

3) Efectos sobre la refractariedad

Es necesario mencionar previamente que no pueden establecerse conclusiones a nivel clínico con relación a que las modificaciones en la refractariedad sean debidas a variaciones en la duración del potencial de acción, o a efectos sobre la capacidad de respuesta de la membrana.

a) Período refractario efectivo auricular: se considera determinado por el mayor intervalo S_1S_2 en el cual S_2 no consigue la captura auricular.

b) Período refractario efectivo del NAV: el mayor intervalo A_1A_2 en el cual A_2 no va seguido de H_2 .

c) Período refractario efectivo intraventricular: el mayor intervalo H_1H_2 en el cual H_2 no es seguido por R_2 o V_2 .

d) Período refractario efectivo ventricular: el mayor intervalo R_1S_2 en el cual S_2 no es seguido por R_2 .

Para evaluar los puntos a), b) y c) se emplea estimulación auricular programada con intervalo S_1S_2 de 600 msec y la introducción de S_2 cada 8 latidos con un intervalo de acoplamiento progresivamente decreciente partiendo de $S_1S_2 = S_1S_1$. Con relación al punto d) el intervalo auricular (S_1S_1) será de 700 msec mientras que el estímulo S_2 será aplicado a nivel ventricular cada 8 latidos.

COMENTARIOS

Los protocolos de estudio de drogas antiarrítmicas son variables dependientes de la droga a testear y del criterio del investigador.¹⁰⁻¹²

No obstante, hay ciertos puntos comunes a la mayoría de los estudios: a) monitoreo electrocardiográfico prolongado, b) sistemas randomizados, doble ciego y con entrecruzamientos medicamentosos y c) relación dosis-respuesta.

La tremenda variabilidad espontánea, que se ve incrementada en los períodos cortos de observación y en aquellos pacientes con un número relativamente pequeño de extrasístoles ventriculares, puede inducirnos a ver respuestas terapéuticas en pacientes que no las presentan. Para obviar este problema, es necesario recurrir a análisis bioestadísticos. La reducción del 80% del número de EV en el nivel de dosis biológica (comparación de dos estudios de 24 horas) y 90% durante el test agudo, acompañado de análisis de varianza o de regresión lineal (con la determinación de intervalos de confianza del 95 y 99% alrededor de la línea de regresión) son de real utilidad.

En cambio, cuando se estudian grupos homogéneos, la reducción de la arritmia en más del 50% puede ser considerada como efectiva, bajo ciertas circunstancias. No obstante, ello no permite determinar la efectividad de cada paciente en forma individual.

La relación entre los niveles séricos dosados y la respuesta terapéutica es de capital importancia en todo estudio de investigación, ya que nos permite acercarnos a la dosis biológica que produce respuestas en cada caso particular, sabiendo con exactitud el momento de inicio y finalización de la acción, lo que favorecerá su adecuada posología. Si bien se ha sugerido que la FV puede ser prevenida con niveles terapéuticos de fármacos antiarrítmicos sin tener relación con la presencia de EV frecuentes o complejas, la realización de protocolos cuyo punto final sea la FV o MS deberá quedar restringida a fármacos con probada acción antiarrítmica.¹³

Como lo comentara Julian, estamos entrando en una era en la que finalmente tendremos oportunidad de reducir la enorme mortalidad producida por la muerte súbita cardíaca; probablemente ésta sea la consecuencia de numerosos factores y la aplicación de técnicas terapéuticas organizadas contribuirá al logro de ese objetivo.¹⁴

PROPOSAL OF AN ANTIARRHYTHMIC DRUGS TRIAL

Patients with clinically significant ventricular arrhythmias will be randomly assigned to treatment with an specific antiarrhythmic drug, in order to assess its clinical efficacy in the suppression of ventricular arrhythmias. Patients will be aged below 65 years, both sex, having chronic, frequent and stable ventricular arrhythmias and will be out of any other antiarrhythmic treatment. Entry into the randomized study will require the presence of 30 ventricular ectopic beats (VEB's) by mean per hour, registered in a 24 hours Holter recording. Those patients admitted to the study will be classified in Group A (monofocal VEB's) and Group B (frequent and complex VEB's). The drug study was divided in 4 different complex levels. First level: assessment with a therapeutic or biological dose: patients will be studied using a randomized double blind cross-over system with three different doses (low, medium and high) defined for each drug before the trial started. The presence of the diminution of 80% in the amount of total VEB's or side effects will mark the conclusion of the cycle. If it couldn't be achieved the responses mentioned after the 3 dose-periods, it must be changed to the other drug in a similar way. Second level: acute evaluation of the antiarrhythmic effect. Acute drug testing aims to define during the course of changing drug concentration a therapeutic effect on the arrhythmia and to note any side effect. Only if it is observed a 90% reduction in the total number of VEB's of the control period, it will be considered effective. Third level: blood concentration. The plasmatic level will be determined, in first and second level, in order to obtain the plasmatic level/response relation. Fourth level: electrophysiologic assessment. As the antiarrhythmic drugs acts on automatism, conduction and refractory periods, studies undertaken to assay electrophysiologic properties of the antiarrhythmic drugs can be performed using techniques of recording intracardiac electrograms such as His Bundle electrograms, intraatrial and intraventricular electrograms and techniques of artificial electrical stimulation of the heart.

BIBLIOGRAFIA

1. Lie K, Wellens H, Durrer D: Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double blind randomized study of 212 consecutive patients. *New Eng J Med* 291: 1324, 1974.
2. Koch-Werer J, Klein S, Foo-Canto L et al: Antiarrhythmic prophylaxis with procainamide in acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 281: 1253, 1969.
3. Bleifer S, Bleifer D et al: Diagnosis of occult arrhythmias by Holter electrocardiography. *Prog Card Dis XVI(6)*: 569, 1972.
4. Gradman A, Bell P, De Busk R: Sudden death during ambulatory monitoring. *Circulation* 55: 210, 1977.
5. Pool J, Koln K et al: Two monitored cases of sudden death outside hospital. *Br Heart J* 40: 627, 1978.
6. Lahiri A, Raftery B: Sudden death during ambulatory monitoring. *Br Med J* 1: 1676, 1979.
7. Hinkle L, Argyros D et al: Pathogenesis of an unexpected sudden death: Role of early cycle ventricular premature contractions. *Am J Cardiol* 39: 873, 1977.
8. Morganroth J, Michelson E et al: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopy frequency. *Circulation* 58: 408, 1978.
9. Winkle RA: Spontaneous variation in ventricular ectopy mimics antiarrhythmic drug response (Abst). *Circulation* 56 (Sup III), Nº III: 179, 1977.
10. Sbarbaro J, Rawling D, Fozzard H: Suppression of ventricular arrhythmias with intravenous Disopyramide and Lidocaine: Efficacy comparison in a randomized trial. *Am J Cardiol* 4: 513, 1979.
11. Greenspan A, Horowitz L et al: Large dose Procainamide therapy for ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 46: 453, 1980.
12. Podrid P, Lown B: Mexiletine for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 47: 895, 1981.
13. Myerburg R, Conde C, Sheps D et al: Antiarrhythmic drug therapy in survivors of prehospital cardiac arrest: Comparison of effects on chronic ventricular arrhythmias and recurrent cardiac arrest. *Circulation* 59: 855, 1979.
14. Julian D: Toward preventing coronary death from ventricular fibrillation. *Circulation* 54: 360, 1976.