Prevención de la muerte súbita postinfarto de miocardio: ¿debe generalizarse la estrategia «MADIT»? Argumentos en contra

Ángel Arenal Maíz

Unidad de Arritmias. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

taquicardia ventricular/ desfibriladores implantables/ muerte súbita

El estudio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) sugiere que en pacientes con infarto de miocardio previo, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 0,35$ y taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) asintomáticas la implantación de un desfibrilador automático implantable mejora la supervivencia cuando se compara con la terapia antiarrítmica convencional. Sin embargo, la ausencia de un grupo control sin tratamiento, unido a la falta de datos relativos a la eficacia y seguridad del referido tratamiento convencional, debilitan sus conclusiones e implicaciones clínicas.

PREVENTING SUDDEN DEATH AFTER A MYOCARDIAL INFARCTION: SHOULD THE «MADIT STRATEGY» BE GENERALLY USED? ARGUMENTS AGAINST

The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) suggests that survival in patients with prior myocardial infarction, asymptomatic unsustained ventricular tachycardia and reduced left ventricular function was better among the patients who received implantable cardioverter defibrillator than that in the drug-treatment group. Nevertheless the absence of data about the efficacy and security of the conventional antiarrhythmic treatment weakness its result and clinical applicability.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 464-466)

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con infarto de miocardio, función ventricular izquierda deprimida y taquicardias ventriculares no sostenidas han sido considerados clásicamente como un grupo de alto riesgo¹, aunque en la era de la trombólisis este riesgo probablemente sea menor². La búsqueda de tratamientos que mejoren el pronóstico de estos pacientes es una obligación a la vez que un desafío para la cardiología moderna. Por lo tanto, la publicación de estudios como el que centra nuestro interés debería ser recibida con gran satisfacción por el mundo arritmológico. El estudio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) sugiere que, en pacientes con infarto de miocardio previo, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) = 0,35 y taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) asintomáticas, la implantación de un des-

fibrilador automático mejora la supervivencia cuando se compara con la terapia antiarrítmica convencional³. Sin embargo, antes de que este estudio modifique nuestra conducta terapéutica, convendría analizar una serie de puntos que, aunque aparentemente están aceptados de forma general, carecen de una sólida base científica.

¿CUÁL ES LA TERAPÉUTICA ANTIARRÍTMICA CONVENCIONAL DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES NO SOSTENIDAS?

Desde principios de los noventa sabemos que los pacientes con TVNS y FEVI deprimida, en los que no se inducen TV sostenidas durante el EEF basal, presentan bajo riesgo de muerte cardíaca, lo mismo que los pacientes en los que se inducen TV sostenidas pero que con fármacos antiarrítmicos (FAA) se hacen no inducibles⁴. En el polo opuesto se encuentran los pacientes en los que no se logró encontrar un tratamiento eficaz y fueron tratados con fármacos que incrementaron el ciclo de la taquicardia⁴. De este estudio se pudo inferir que el tratamiento adecuado para

Correspondencia: Dr. A. Arenal Maíz.
Unidad de Arritmias. Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

los pacientes con TVNS era aquel que prevenía la inducción de TV sostenidas y en su defecto el que disminuía la frecuencia ventricular de la taquicardia. Debemos tener presente que, en estos pacientes, se asumía una mortalidad en torno al 30% según los controles históricos de la pretrombólisis¹. Pero debido al diseño de dicho estudio, al no contar con un grupo control, nunca sabremos el pronóstico de los pacientes con TV inducibles no tratados, como tampoco sabremos si la supresión de inducibilidad con FAA mejora el pronóstico o simplemente selecciona o identifica un grupo de menor riesgo⁴. La importancia de esta limitación es mayor en un momento en el que la fibrinólisis, vasodilatadores y betabloqueantes han modificado el pronóstico de estos pacientes⁵. Por lo tanto, el estudio MADIT parte de una comparación en la que la eficacia y seguridad de uno de los tratamientos no está definida ya que la mayor parte de los pacientes del grupo control recibieron FAA.

¿SON PERJUDICIALES LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS?

Actualmente no hay evidencia de que un fármaco antiarrítmico mejore la supervivencia en pacientes con arritmias sostenidas después de un infarto de miocardio. Por lo tanto, la utilización de estos fármacos en pacientes asintomáticos tiene que estar precedida por la seguridad de que por lo menos no son perjudiciales. Siempre que se utiliza un FAA se produce un efecto antiarrítmico y otro proarrítmico, que la balanza se desplace hacia un lado u otro vendrá principalmente determinado por la población en que se utilice el fármaco. Por ejemplo, en una población con arritmias sostenidas clínicas, con un índice alto de recurrencias, un fármaco que suprima la inducibilidad en el 30% de los casos y, por tanto, prevenga las recurrencias clínicas, aunque tenga efectos proarrítmicos en un 7% de los casos, seguirá siendo útil. Por el contrario, si en la población en la que utilizamos el fármaco la incidencia de una arritmia sostenida clínica es, como puede ser en individuos asintomáticos, inferior al índice de proarritmia, nos encontraremos con que el fármaco puede ser perjudicial. Las características de estos pacientes, asintomáticos pero seleccionados a partir de la presencia de sustrato para arritmias sostenidas y a la resistencia a la procainamida, sugieren que nos encontramos ante un grupo especialmente sensible a la proarritmia⁶. Esta susceptibilidad a los efectos proarrítmicos es sugerida por el hecho de que aproximadamente un 7% de estos pacientes presentaron arritmias sostenidas o sintomáticas poco después de iniciado el tratamiento⁴.

Está incuestionablemente probado que los FAA de clase IC aumentan la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo y extrasístoles ventriculares⁷. Esta afirmación es probablemente extensible

a todos los FAA con propiedades de la clase I, por lo tanto, es de esperar cierto efecto deletéreo de estos FAA en el grupo de tratamiento convencional. Probablemente este efecto no fue identificado en el análisis de regresión debido a que en el grupo que recibió un desfibrilador automático implantable (DAI), un número similar (10%) de pacientes también fue tratado con fármacos de la clase I, pero está claro que el efecto proarrítmico de estos fármacos en este grupo podría ser tratado por el DAI.

La amiodarona, que fue el FAA más utilizado en el grupo control no aumenta la mortalidad cuando se compara con placebo en poblaciones aparentemente similares⁸, pero sólo aparentemente porque los pacientes incluidos no fueron seleccionados por la presencia de un sustrato arrítmico definido como los del grupo MADIT, en los que era necesaria la inducción de una TV sostenida. Por lo tanto, a partir de estos estudios no es posible concluir que la amiodarona carece de efectos indeseables cuando se emplea en pacientes con un sustrato para arritmias sostenidas que no es eliminado por la procainamida.

¿POR QUÉ ES MEJOR LA SUPERVIVENCIA CON EL DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE?

El DAI redujo la incidencia de muerte arrítmica (3 frente a 13 pacientes en el grupo con tratamiento convencional). Se podría argüir que esto se debe a que sólo aparecerían arritmias sostenidas en presencia de FAA, pero el hecho de que un 60% de los pacientes recibieron una descarga del DAI hace suponer que estos pacientes también presentan arritmias que pueden conducir a la muerte súbita; sin embargo, la ausencia de registro de electrocardiogramas en la mayoría de los dispositivos impide diferenciar las descargas apropiadas de las inapropiadas.

Más difícil de explicar es que la mortalidad cardíaca no arrítmica sea casi el doble en el grupo de tratamiento convencional. Las razones que pueden explicar esta observación son: 1) los betabloqueantes se utilizaron 5 veces más en el grupo del DAI que en el grupo de tratamiento convencional (27 frente a 5 pacientes); además, mientras que en el grupo que recibió un DAI el número de pacientes que tomaban betabloqueantes aumentó durante el estudio, en el grupo de tratamiento convencional disminuyó, lo que sugiere cierta intolerancia a este tratamiento en presencia de FAA (bradicardia, insuficiencia cardíaca, etc.), y 2) deterioro de la función contráctil con los FAA.

CONCLUSIONES

Debido a todos estos interrogantes derivados de la ausencia de un grupo control, lo prudente sería, teniendo en cuenta el costo que representa la implanta-

ción del dispositivo⁹ y la identificación de estos pacientes utilizando monitorización y estudios electrofisiológicos, esperar la aparición de estudios en marcha como el Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)¹⁰. En este estudio se incluyen pacientes con deterioro de la función ventricular y TVNS en los que se inducen TVS durante la estimulación programada. Se compara el pronóstico de un grupo en el que se instaurara un tratamiento profiláctico guiado mediante estudio electrofisiológico con un grupo control. Este estudio nos dará información acerca del pronóstico de los pacientes tipo MADIT sin tratamiento antiarrítmico. Aunque no se realizará el test con procainamida, las poblaciones son similares, ya que si tenemos en cuenta los resultados de Wilber, sólo en un 10% de los casos hay evidencia de que la procainamida prevenía la inducción de una TVS⁴. El estudio MUSTT, al contemplar un grupo control sin tratamiento farmacológico, puede responder a la pregunta de si el tratamiento dirigido, en el que se incluye la implantación de un DAI, mejora la supervivencia en estos pacientes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM, Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258.
2. Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, Friedman PL, Pauls JF, Pitt B et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.933-1.940.
4. Wilber D, Olshansky B, Moran J, Scanlon P. Electrophysiologic testing and non-sustained ventricular tachycardia: use and limitations in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1990; 82: 350-358.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Broun EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction-results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
6. Rinckenberger RL, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Hejer JJ, Zipes PP et al. Drug conversion of non-sustained ventricular tachycardia to sustained ventricular tachycardia during serial electrophysiologic studies: identification of drugs that exacerbate tachycardia and potential mechanisms. *Am Heart J* 1982; 103: 177-184.
7. 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: 406-412.
8. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
9. Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, Lee KL, Pryor DB, Prystowsky EN et al. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 36: 215-226.
10. Friedman PL, Stevenson WG. Unsustained ventricular tachycardia-to treat or not to treat. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.984-1.985.