

Pronóstico de efectividad del tratamiento antiarrítmico en los pacientes con taquicardias ventriculares malignas

Nesterenko, Lada
Bakalov, Sergei
Golicin, Sergei

En las últimas décadas, la muerte súbita (MS) ocupó uno de los primeros lugares entre las causas de mortalidad en la población adulta. En su mayoría, la MS se debe a arritmias ventriculares paroxísticas (1,2), también llamadas arritmias ventriculares malignas (AVMs). Taquicardias ventriculares (TVs) paroxísticas y fibrilación ventricular (FV) pueden ocurrir en el contexto de distintas enfermedades cardiovasculares, de las cuales vale destacar la enfermedad coronaria y, sobre todo, el infarto agudo de miocardio (IAM). En los últimos 20 años, fueron publicados muchos trabajos de investigación acerca del uso de distintos métodos clínico-instrumentales para la evaluación pronóstica de los pacientes que sufrieron un IAM, complicado con AVMs (3-17). De estos trabajos surgieron algunos predictores de muerte cardíaca y muerte súbita para los pacientes mencionados, en los cuales la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y la insuficiencia cardíaca (IC) desempeñan un papel muy importante (3-6,9,10). Para el pronóstico de sobrevida, se deben destacar los siguientes factores: gravedad de la enfermedad coronaria, tiempo entre el IAM y el primer episodio de AVM, IAM previos y sus localizaciones (7-9, 11, 12,16). Además, habría que considerar la actividad ventricular ectópica, detectada con monitoreo Holter o con alguna prueba de esfuerzo (9,11,3,14,17).

Por otra parte, uno de los factores de pronóstico desfavorable es la imposibilidad de elegir un tratamiento antiarrítmico adecuado (TAA) (5, 6, 9) y, a pesar de una gran cantidad de modernas drogas antiarrítmicas, muchas veces no se logra un control adecuado de las AVMs. Por lo tanto, simultáneamente se desarrollaron en forma exitosa métodos de tratamiento antiarrítmico no medicamentoso como, por ejemplo, cardiodesfibriladores implantables (CDI) (18). La detección precoz de los pacientes con alto riesgo de MS, refractarios al TAA medicamentoso, es un gran problema actual y su estudio tiene mucha importancia para una adecuada elección del TAA y también para la selección de los pacientes que se beneficiarían del tratamiento antiarrítmico no medicamentoso. Por ese motivo, estudiamos el pronóstico de efectividad del tratamiento antiarrítmico medicamentoso en los pacientes con AVMs.

Objetivos de nuestro estudio: 1) evaluar qué importancia tienen los estudios clínico-instrumentales para el pronóstico de la efectividad del TAA; 2) desarrollar un modelo matemático con el cual se podría calcular la probabilidad de la efectividad del TAA.

Material y métodos.

En el estudio se incluyeron 100 pacientes (86 hombres y 14 mujeres) entre 18 y 72 años de edad (promedio, $49,89 \pm 12,11$ años) con episodios documentados de AVMs -TVs paroxísticas sostenidas, no sostenidas (menos de 30 segundos) y FVs- que ocurrieron fuera del periodo agudo de un IAM. Setenta y dos pacientes tuvieron enfermedad coronaria y 58 de ellos, en algún momento, sufrieron un IAM. Además, 28 pacientes de este grupo presentaron aneurismas del VI, relacionados con el IAM. Los 28 pacientes restantes (del total) presentaron las siguientes patologías: 6, *miocardiopatía isquémico-necrótica*; 6, miocardiopatía dilatada; 3, displasia arritmogénica del ventrículo derecho; 1, tetralogía de Fallot corregida; 3, prolapso de válvula mitral; y en 9 pacientes las arritmias se consideraron como primarias. Cuarenta y nueve pacientes presentaron signos clínicos de IC, entre ellos: 9 pacientes con CF I (NYHA), 32 con CF II y 8 con CF III. Cincuenta y un pacientes no tuvieron signos de IC.

En la mayoría de los pacientes, la TV paroxística se acompañó con síntomas clínicos graves. Asimismo, el 56% de los pacientes presentaron síncope o presíncope durante los episodios de arritmia, el 20%, angina de pecho y el 14% necesitaron maniobras de resucitación cardiovascular. En el 43% de los enfermos se realizó cardioversión eléctrica de TVs/FVs, ya que su tratamiento médico no fue efectivo.

Para el estudio de los pacientes con AVMs se utilizaron los siguientes métodos diagnósticos: interrogatorio y examen físico, análisis de laboratorio (sangre y orina), ECG estándar de 12 derivaciones (sin tratamiento antiarrítmico), ecocardiograma, radiografía de tórax, ventriculografía radioisotópica. Según las indicaciones, algunos pacientes requirieron cinecoronariografía o perfusión miocárdica con Talio-201 (esfuerzo/reposo). Además, para el diagnóstico de las arritmias y el control de la efectividad del tratamiento antiarrítmico se efectuaron estudio electrofisiológico, monitoreo Holter y prueba ergométrica (PEG).

Después de los estudios básicos iniciales, se evaluó en forma individual la efectividad de las drogas antiarrítmicas (en la Tabla 1 se muestran las drogas con sus respectivas dosis).

Tabla 1. Drogas antiarrítmicas, utilizadas en el estudio.

Drogas	Dosis diarias, mg/d
Clase IA	
Quinidina	800 – 1500
Disopiramida	600 – 800
Clase IB	
Mexiletina	800 – 1200
Clase IC	
Alapinina	75 – 150
Etacizina	150 – 200
Etmozina	600 – 1000
Propafenona	750 – 1200
Clase II	
Propranolol	40 – 120
Clase III	
Amiodarona	200*
Sotalol	160 – 240

Nota: *- dosis de mantenimiento.

Se utilizaron también las combinaciones de amiodarona con etacizina, alapinina y quinidina. La efectividad de cada uno de los medicamentos, salvo amiodarona, se evaluó dentro de 5-6 días de iniciado el tratamiento por vía oral. No se indicaron drogas de Clase 1C a los pacientes que habían sufrido un IAM. Amiodarona se indicó en dosis de 600 a 800 mg/día durante la primera semana del tratamiento, seguido del mantenimiento de 200 a 400 mg/día. Se evaluó la efectividad de amiodarona dentro de 3 a 4 semanas del tratamiento, en caso de aparición de *signos electrocardiográficos de impregnación*.

La efectividad de las drogas antiarrítmicas se evaluó con EEF (grupo de control invasivo) o monitoreo Holter (control no invasivo). La PEG se reservó para los pacientes que habían tenido episodios de TV en la ergometría inicial. Según el EEF, la imposibilidad de inducir TVs, estimulando desde diferentes puntos del VD, fue el criterio de efectividad del TAA medicamentoso.

En el caso de la evaluación no invasiva, se consideraron los siguientes criterios:

1. Inhibición total de la actividad ventricular ectópica de grado 4B y 5 (según la clasificación de Lown);

2. Disminución, no menos que en el 90%, de la actividad ventricular ectópica de grado 4;
3. Disminución en más del 50% de la cantidad total de las extrasístoles ventriculares (EV) o de la cantidad de horas, durante las cuales se registraron las EV del 2º grado (19).

El propósito final de nuestro trabajo fue el pronóstico de la efectividad de alguna de las drogas antiarrítmicas o de su combinación en los pacientes con AVMs. Para este fin, se utilizó el análisis estadístico univariado con la prueba de t de Student para los datos no apareados y la prueba exacta de Fisher para las variables discretas. Para la conversión de las variables continuas a distribución normal se aplicó su logaritmo. Para evaluar el valor pronóstico de los datos clínico-instrumentales se utilizó el análisis multivariado discriminativo del paquete estadístico SPSS.

Resultados

Con los datos obtenidos de los métodos diagnósticos (monitoreo Holter, PEG, EEF) se dividió a todos los pacientes en 2 grupos: 41 pacientes con un control invasivo (EEF) y 59 pacientes con un control no invasivo (figura 1).

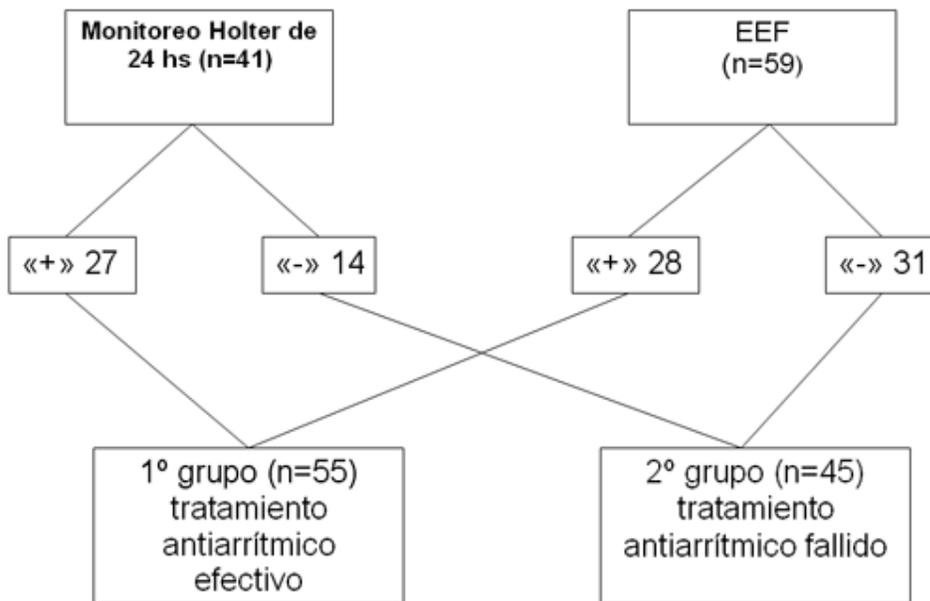


Figura 1. Resultados del ensayo medicamentoso en los pacientes con arritmias ventriculares malignas (n=100).

«+» - tratamiento antiarrítmico apropiado;

«-» - refractarios al tratamiento antiarrítmico; EEF – estudio electrofisiológico.

En el grupo del control invasivo, las drogas antiarrítmicas resultaron ser efectivas en 27 (66%) pacientes; en el grupo no invasivo, en 28 (48%) pacientes. De esta manera, se eligieron las drogas antiarrítmicas apropiadas para estos 55 pacientes. Todos ellos formaron el primer grupo. Los 45 pacientes restantes se consideraron como refractarios al tratamiento antiarrítmico medicamentoso y formaron el segundo grupo. Para el tratamiento ambulatorio de este grupo, se indicaron drogas con, por lo menos, una parcial efectividad antiarrítmica, determinada en base de los resultados del control inicial. En los pacientes mencionados no se utilizaron métodos antiarrítmicos no medicamentosos, ya que existían algunas condiciones que imposibilitaron la realización de los mismos. Entre los pacientes del 2º grupo (refractarios al tratamiento) hubo muchos casos con un IAM previo, aneurisma crónico del VI, signos de IC. Cabe destacar que en el 2º grupo no entró ningún paciente con TV idiopática.

Entre los 2 grupos, se compararon 120 variables, obtenidas de los métodos diagnósticos y , en consecuencia, se detectaron 20 diferencias significativas (Tabla 2) que incluyeron: indicadores demográficos (edad y sexo), enfermedades cardíacas orgánicas subyacentes y su gravedad, secuelas de un IAM previo, diámetros de las cavidades cardíacas, fracción de acortamiento del VI, fracción de eyección del VI, regurgitaciones valvulares, trastornos de conducción, etc.

Tabla 2. Datos clínico-instrumentales con diferencias significativas entre el primer y segundo grupo.

Datos	1º grupo (resultados "+")	2º grupo (resultados "-")	P
Clase funcional de IC (NYHA)			
0	43	8	<0,00001
I	2	7	
II	7	25	
III	3	5	
Cardiopatía isquémica, % pacientes	40%	80%	0,00009
Edad, años	45,74±11,96	54,96±10,34	0,0002
Sexo			
M - 1	43	43	0,02
F - 2	12	2	
Necesidad de cardioversión eléctrica	32,7%	55,5%	0,03
Placas ateroscleróticas en aorta	54,5%	86,3%	0,001
Diámetros de la AI, cm	3,45±0,84	4,12±0,67	0,00012
Diámetro sistólico del VI, cm	3,83±0,94	4,92±1,30	0,000023
Diámetro diastólico del VI, cm	5,71±0,76	6,51±1,08	0,000063
Insuficiencia mitral, %	38,2%	71,1%	0,002
Insuficiencia aórtica, %	0	11%	0,02
% ΔS	28,73±4,88	23,5±6,05	0,0003
Presencia de trastornos de contractilidad miocárdica, % pacientes	32,7%	68,9%	0,0006
Fracción de eyección del VI (ventrículograma), %	49,22±16,7	31,25±12,12	<0,00001
Duración del intervalo PQ, ms	164,57±28,16	185,14±36,96	0,004
Duración del QRS en ritmo sinusal, mc	97,76±17,25	117,49±36,05	0,0026
Trastornos de conducción ventricular, % pacientes	14,3%	39,5%	0,01
Bloqueo de rama izquierda, % pacientes	2%	15,8%	0,04
FC máxima (en 24 hs), lat/min	134,27±31,54	120,91±32,01	0,033
Inducción de más de 1 morfología de TV, % pacientes	3,6%	38,4%	0,001

Una de las mayores diferencias entre los dos grupos fue la presencia de IC. Desde el punto de vista electrofisiológico, la única diferencia significativa entre estos grupos fue la inducción programada, desde el VD, de 2 o más morfologías distintas de TVs.

La evaluación de los datos en nuestro estudio se realizó con un análisis discriminativo. Para este fin, se recolectaron todas las variables que se diferenciaban, en forma significativa, entre ambos

grupos . También, se incluyó para el análisis discriminativo el aneurisma del VI, dado a su gran importancia pronóstica en cuanto a la efectividad del TAA.

De esta manera, entre las 21 variables se eligieron 7 predictores independientes de la efectividad del TAA. Para cada uno de ellos se calcularon coeficientes de la función discriminativa (FD) e indicador lambda Wilks`. El valor del último indicador estuvo directamente relacionado con el pronóstico de la efectividad del tratamiento antiarrítmico. Los resultados obtenidos son los siguientes (Tabla 3): el mayor valor pronóstico lo tiene la fracción de eyección del VI (determinada con la ventriculografía radionuclear); le siguen la duración del intervalo PQ, la clase funcional de IC (NYHA), el aneurisma del VI, la cantidad de morfologías distintas de TVs inducidas en el EEF y, por último, la insuficiencia valvular aórtica.

Tabla 3. Predictores de efectividad del tratamiento antiarrítmico en los pacientes con arritmias ventriculares malignas.

Indicadores	λ Wilks`	Coefficiente FD
Fracción de eyección del VI	0,63436	-0,70048
Duración del intervalo PQ	0,57542	0,32444
Insuficiencia cardíaca	0,53177	0,65405
Aneurisma del VI	0,45418	0,66107
Edad	0,42967	0,27572
Cantidad des morfologías distintas de TVs inducidas en EEF	0,41072	0,26867
Insuficiencia aórtica	0,40382	-0,17028

Las variables mencionadas -en conjunto con sus valores promedios, desviaciones y coeficientes FD- se incluyeron en el modelo matemático que dio posibilidad de los cálculos de FD o índice pronóstico para cada uno de los pacientes (Figura 2).

$$\begin{aligned}
 \text{FD} = & 1,48156 (X1 - 1,73) - 0,99318 (X2 - 1,97) - 0,04686 (X3 - 40,52) + & + 0,60709 \\
 & (X4 - 0,97) + 0,00994 (X5 - 174,16) + 0,75077 (X6 - 1,24) + \\
 & + 0,02277 (X7 - 49,89)
 \end{aligned}$$

Figura 2. Modelo matemático del pronóstico de efectividad del tratamiento antiarrítmico en los pacientes con arritmias ventriculares malignas.

FD – función discriminativa

X1 – aneurisma del ventrículo izquierdo;

X2 – insuficiencia valvular aórtica;

X3 – fracción de eyección del VI;

X4 – insuficiencia cardíaca (clase funcional NYHA);

X5 – duración del intervalo PQ;

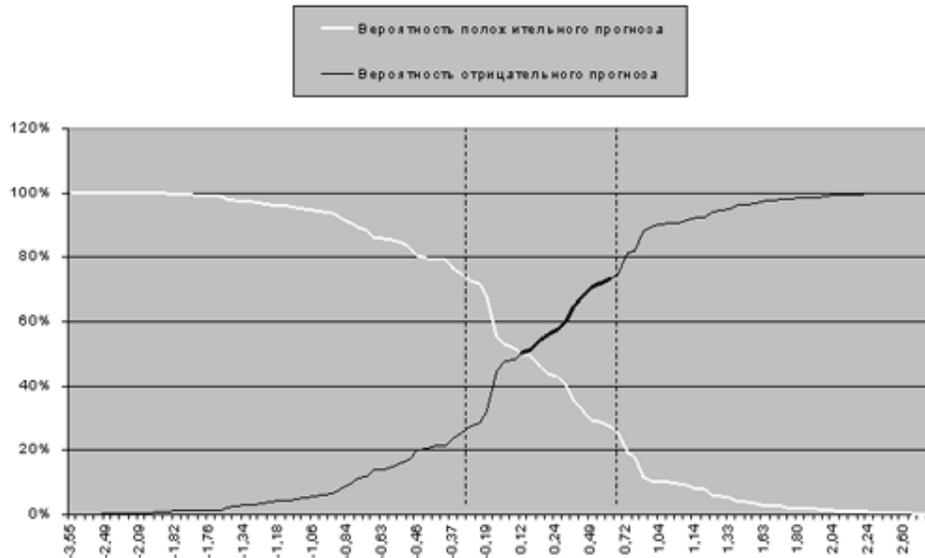
X6 – cantidad de las morfologías diferentes de las TVs, inducidas en el EEF;

X7 – edad.

Ver explicaciones en el texto

En el lugar de “x” se coloca una de las de las variables continuas; en el caso de las variables discretas (como aneurisma del VI, insuficiencia aórtica), se coloca “1”; y sin estas variables, “2”. Si es posible realizar un EEF, la variable “X6” se excluye de la fórmula.

Para todos los pacientes se obtuvo un valor de FD y se evaluó la probabilidad de su pronóstico positivo o negativo. Además, fue determinado el umbral de FD que indica el punto en el que las probabilidades de un pronóstico positivo y negativo son iguales. Este umbral varió entre 0,09 y 0,12 (promedio de 0,11). En el primer grupo (n=55), el pronóstico de la efectividad del TAA fue correcto en 47 (85,5%) pacientes y en los 8 (14,5%) pacientes restantes, este pronóstico resultó ser erróneo. En el segundo grupo estos resultados fueron 40 (88,9%) y 5 (11%), respectivamente. De este modo, la exactitud predictiva de la FD fue del 87,0%. Entonces, si determinamos los valores limítrofes de la FD, podemos emplear el modelo matemático para clasificar nuestros datos.



3. Probabilidad del resultado negativo (línea blanca) o positivo (línea gris) en el ensayo medicamentoso de los pacientes con arritmias ventriculares malignas, según los valores de la función discriminativa (FD).

En el eje de abscisas - FD, en el eje de ordenadas – la probabilidad del resultado negativo o positivo del ensayo medicamentoso. Entre las líneas puntiformes se ubican los valores de FD con mayor probabilidad de un pronóstico erróneo. Con línea gruesa está marcado una zona, donde la probabilidad de los resultados negativos del ensayo medicamentoso sería entre 50 y 70%.

Ver explicaciones en el texto.

El punto de intersección de las curvas representa el valor de la FD, que corresponde a las probabilidades iguales del pronóstico positivo y negativo. La mayoría de errores ocurren, cuando la FD está dentro del rango del 50% a 75%. Por lo tanto, a todos los pacientes con su FD, situado entre las líneas verticales puntiformes, sería obligatorio realizarles un ensayo medicamentoso para evaluar las posibilidades del TAA medicamentoso. Si la FD del paciente se ubica a la derecha del rango mencionado, estos enfermos tienen peores perspectivas para TAA, por lo tanto, sería recomendable derivarlos para un tratamiento antiarrítmico no medicamentoso (sin realizarles los ensayos medicamentosos previos).

Discusión

Este análisis comparativo de los indicadores clínico-instrumentales de los pacientes con AVMs se llevó a cabo con el propósito de detección de los signos que predisponen al fracaso del TAA, porque, además, el tratamiento medicamentoso fallido se relaciona con una sobrevida desfavorable. Los resultados de nuestro trabajo demostraron que uno de los factores más

importantes que predispone a la resistencia al tratamiento antiarrítmico es la enfermedad cardíaca subyacente, sobre todo, antecedentes de un IAM con la formación de aneurisma del VI. La probabilidad del tratamiento antiarrítmico fallido también está directamente relacionada con el deterioro de la función sistólica del VI y signos de IC. En estos casos con mayor frecuencia se indujeron las TVs de distintas morfologías. Esto puede ser producto de un mayor grado del deterioro miocárdico, ya que se pueden formar varias zonas arritmogénicas. Todo lo mencionado puede contribuir a la refractariedad al TAA.

El análisis de los ensayos mencionados demostró que todos los pacientes con AVMs idiopáticas respondieron al TAA. De esta manera, el hecho que el paciente no presente enfermedad cardíaca subyacente ya puede ser un predictor de la respuesta positiva al TAA medicamentoso.

Por otro lado, en los pacientes con AVMs y enfermedades cardíacas subyacentes, que se acompañan con deterioro de la función sistólica del VI, deben intentarse las medidas no farmacológicas, ya que es muy probable que no respondan al TAA medicamentoso. Según los resultados de algunos trabajos (5,6,9), la imposibilidad del TAA medicamentoso determina el grupo de pacientes con pronóstico de sobrevida desfavorable. Con la ayuda del modelo matemático se puede seleccionar a los pacientes de alto riesgo de muerte súbita y muerte cardíaca.

El valor pronóstico de nuestro modelo matemático es del 87% que coincide con los datos de S.Spielman y colaboradores (4), quienes también usaron el método de análisis discriminativo. El uso del método, propuesto en nuestro trabajo, podría ayudar a predecir los casos del TAA medicamentoso no efectivo y de esta manera ajustar aún más los criterios para el tratamiento antiarrítmico no medicamentoso.

Conclusiones:

1. El tratamiento antiarrítmico efectivo, que tiene como objetivo la prevención de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita, puede ser elegido con el método del ensayo medicamentoso, controlado en forma invasiva o no invasiva. Asimismo, el 55% de los pacientes presentan respuesta positiva al TAA y el 45% de los pacientes restantes son refractarios, lo que empeora mucho su pronóstico de sobrevida.
2. Los predictores de la respuesta al TAA medicamentoso en los pacientes con AVMs son los siguientes: fracción de eyección del VI, signos de IC, aneurisma del VI, cantidad de las

morfologías de las TVs inducidas durante el EEF, duración del intervalo PQ, edad, insuficiencia valvular aórtica.

3. El modelo matemático, desarrollado en base de los indicadores mencionados, podría predecir los resultados de los ensayos farmacológicos con una exactitud del 86 a 89%

Bibliografía

1. *Мареев В.Ю.* Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения. // Кардиология. – 1996. – N12. – С.4 – 12.
2. *Бобров В.А., Жаринов О.И., Антоненко Л.Н.* Желудочковые аритмии у больных с сердечной недостаточностью: механизмы возникновения, прогностическое значение, особенности лечения. // Кардиология. – 1994. – N11. – С.66 - 70.
3. *Hohnloser S.H., Raeder E.A., Podrid Ph.J. et al.* Predictors of antiarrhythmic drug efficacy in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. // Am Heart J 1987; 114:1 – 7.
4. *Spielman S.R., Schwartz J.S., McCarthy D.M. et al.* Predictors of the success or failure of medical therapy in patients with chronic recurrent sustained ventricular tachycardia: A discriminant analysis. // J Am Coll Cardiol 1983; 1:401 – 408.
5. *Swerdlow C.D., Winkle R.A., Mason J.W.* Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. // N Engl J Med 1983; 308:1436 – 1442.
6. *Голицын С.П., Малахов В.И., Бакалов С.А. и др.* Диагностика и возможности противоаритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца. // Терапевтический архив. – 1991. - N9. – С.38-44.
7. *Pratt S.M., Eaton T., Francis M. et al.* Inverse relationship between baseline left ventricular ejection fraction and outcome of antiarrhythmic therapy: A dangerous imbalance of the risk-benefit ratio. // Am Heart J 1989;118:433 – 440.
8. *Brugada P., Talajic M., Smeets J. et al.* The value of the clinical history to assess prognosis of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. // Eur Heart J 1989; 10:747 – 752.
9. *Lampert S., Lown B., Graboys T.B. et al.* Determinants of survival in patients with malignant ventricular arrhythmia associated with coronary artery disease. // Am J Cardiol 1988; 61:791 – 797.
10. *Bigger J.T.* Patients with malignant or potentially malignant ventricular arrhythmias: opportunities and limitations of drug therapy in prevention of sudden death. // J Am Coll Cardiol 1985; 5:23B – 26B.

11. *Kuchar D.L., Thorburn C.W., Sammel N.L.*. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, holter monitoring and radionuclide ventriculography. // *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:531 – 538.
12. *Willems A.R., Tijssen J.G.P., van Capelle F.J.L. and Dutch Ventricular Study Group.* Determinants of prognosis in symptomatic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation late after myocardial infarction. // *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:521 – 530.
13. *Vlay S.C., Kallman C.H., Reid P.R.*. Prognostic assessment of survivors of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation with ambulatory monitoring. // *Am J Cardiol* 1984; 54:87 – 90.
14. *Marchlinski F.E., Buxton A.E., Waxman H.L., Josephson M.E.*. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. // *Am J Cardiol* 1983; 52:1190 – 1196.
15. *Bigger J.T.*. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. // *Am J Cardiol* 1984; 54:3D – 8D.
16. *Stone P.H., Jaffe A.S., Gustafson N. Et al.*. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior infarction. // *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:453 – 463.
17. *Waspe L.E., Seinfeld D., Ferrick A. Et al.* Prediction of sudden death and spontaneous ventricular tachycardia in survivors of complicated myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation using a maximum of three ventricular extrastimuli. // *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1292 – 1301.
18. *Fogoros R.N., Elson J.J., Bonnet C.A. et al.*. Efficacy of automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging-survival in patients with severe underlying cardiac disease. // *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:381 – 386.
19. *Graboyes T.B., Lown B., Podrid P.J., DeSilva R.* Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. // *Am. J. Cardiol.* - 1982. - Vol.50. - p.437-443.