

Tratamiento preventivo con drogas antiarrítmicas en pacientes convalecientes de un infarto de miocardio. Dilema para el cardiólogo

Prophylactic treatment with Type I antiarrhythmic agents in post myocardial infarction patients. A cardiologist's dilemma

CHRISTIAN R. KLIMT

SANDRA M. FORMAN

Maryland Medical Research Institute,

Recibido para su publicación: 5/1984

This review includes long term clinical trials of antiarrhythmic drugs with a treatment period over 2 months in patients with an acute myocardial infarction (MI).

Trials were included if they met the following criteria: 1) a total sample size of at least 100 patients, 2) random assignment to either antiarrhythmic treatment or a control; and 3) reporting of either total mortality or coronary mortality.

Seven trials¹⁻⁸ in this category qualified (Table 1, modified from May et al¹). Six of the 7 trials were double blind.

Patients were admitted to the trials within 3 weeks of their infarct or before hospital discharge.

In the first 6 trials all post-MI patients were eligible irrespective of the presence or absence of ectopic beats. In the Ghent-Rotterdam study of aprindine, patients were selected only if malignant ventricular dysrhythmias were present more than 10 days after the MI.

Also in this study the dosage of the drug was determined by the suppression of ventricular

En esta revisión se analizan las pruebas clínicas realizadas a largo plazo con drogas antiarrítmicas utilizadas durante un período de tratamiento de dos meses en pacientes con infarto agudo de miocardio (IM).

Las pruebas que fueron incluidas en este trabajo debieron llenar los siguientes requisitos: 1) el tamaño de la muestra debía abarcar por lo menos a 100 pacientes, 2) se asignó a los pacientes por azar un tratamiento antiarrítmico o se utilizaron como control y 3) se efectuó la determinación de la mortalidad total y de la producida por la afección coronaria.

Se efectuaron 7 pruebas¹⁻⁸ en esta categoría calificada (Tabla 1, modificada de May y colaboradores¹); 6 de las 7 pruebas fueron de tipo doble ciego.

Los pacientes fueron internados para la realización de las pruebas tres semanas después de haber sufrido el infarto de miocardio o antes de ser dados de alta.

En las primeras seis pruebas efectuadas todos los pacientes convalecientes de un IM fueron elegidos por igual sin tomar en cuenta que presentarían o no extrasistolia. En el estudio de Ghent-Rotterdam sobre aprindina los pacientes fueron seleccionados sólo si presentaban arritmias ventriculares malignas en un plazo mayor de 10 días después del IM.

También en este estudio el dosaje de la droga se determinó según la supresión de arritmias ventriculares que podrían no haberlo convertido en ciego al estudio efectuado. Debido a las dos

Adress for reprintings:

Dirección postal:

Maryland Medical Research Institute

600 Wyndhurst Avenue

Baltimore, Maryland 21210

USA

arrhythmias which would unblind the study. For these two reasons results from this study are not included.

Figure 1 shows the relative percent difference in total mortality for each trial as well as the 95% confidence limits. If these limits do not pass the zero line, the difference is considered to be significant by conventional criteria.

Values to the right of the zero line indicate favorable and to the left unfavorable, results of active treatment. In none of the studies was there a statistically significant difference in total mortality between the control and the intervention groups. In four there was a trend that appeared to indicate that antiarrhythmics may actually be detrimental. Only in one study was the trend favorable.

Even in 14 short term trials of antiarrhythmic drugs reviewed by Furberg,⁹ where treatment was given for less than two months, 7 favored control, 6 favored placebo for total mortality (none of the statistically significant). In the 14th study the length of follow-up was one hour and there were no deaths.

The results of the International Mexiletine Placebo Antiarrhythmic Trial (IMPACT),^{8,10-12} the largest of the long term studies with 630 patients will be discussed next in some detail.

Patients were randomly assigned to either placebo or the sustained release form of mexiletine (Mexitil-Perlongets, 320 mg b.i.d.).

MORTALITY AND RECURRENT MYOCARDIAL INFARCTION

There were 24 deaths (7.6%) in the mexiletine group compared to 15 deaths (4.8%) in the placebo group ($Z = 1.45$). The relative difference in total mortality was 58%. Thirty-five of the 39 deaths were attributed to coronary disease, 21 in the mexiletine group and 14 in the placebo group ($Z = 1.18$). There is an excess of deaths in the mexiletine group compared to placebo for both sudden and non-sudden deaths. Seven deaths (2.2%) in the mexiletine group and four deaths (1.3%) in the placebo group were sudden, i.e., occurred within one hour of onset of symptoms. The relative difference in sudden death was 69%. Fourteen deaths (4.4%) in the mexiletine group and 10 deaths (3.2%) in the placebo

causas mencionadas, los resultados de ese estudio no fueron incluidos en este trabajo.

La Fig. 1 muestra la diferencia porcentual relativa en la mortalidad total para cada prueba, así como el 95% de los límites de confianza. Si estos límites no superan la línea 0, la diferencia es considerada significativa según los criterios convencionales.

Los valores a la derecha de la línea 0 indican favorabilidad, y a la inversa, los de la izquierda, como resultados respectivos del tratamiento activo. En ninguno de los estudios existió una diferencia significativa en la mortalidad total entre los grupos de control y los estudiados activamente. En cuatro existió una tendencia que pareció indicar que la utilización de drogas antiarrítmicas podría ser realmente perniciosa. Sólo en un estudio la tendencia fue favorable.

Por otra parte, en 14 pruebas cortas sobre drogas antiarrítmicas revisadas por Furberg,⁹ en las cuales el tratamiento fue administrado durante menos de dos meses, siete fueron destinados a control y seis a placebo para la determinación de la mortalidad total, no siendo ninguna de ellas estadísticamente significativa. En el estudio 14 la longitud del seguimiento fue de una hora y no se registraron muertes.

Los resultados de la Prueba Internacional Antiarrítmica Mexiletina-Placebo (IMPACT),^{8,10,12} el mayor de los estudios de largo plazo con 630 pacientes, se discutirán después con algún detalle.

Los pacientes fueron asignados al azar para placebo o para la administración de mexiletina de liberación sostenida (Mexitil Perlongets, 300 mg b.i.d.).

MORTALIDAD E INFARTO DE MIOCARDIO RECURRENTE

Se produjeron 24 muertes (7.6%) en el grupo de la mexiletina en comparación con las 15 muertes (4.8%) del grupo placebo ($Z = 1.45$). La diferencia relativa en la mortalidad total fue del 58%. Treinta y cinco de las 39 muertes fueron atribuidas a enfermedad coronaria, 21 en el grupo de la mexiletina y 14 en el grupo placebo ($Z = 1.18$). Existe un exceso de muertes en el grupo de la mexiletina en comparación con el grupo placebo para las muertes de tipo común y súbita. Siete

Table 1
Description of long term antiarrhythmic studies

<i>Trial</i>	<i>Type control</i>	<i>Type of blind</i>	<i>Number randomized</i>	<i>Entry window</i>	<i>Length of follow-up</i>
<i>Phenytoin</i>					
Collaborative Group	Low dose phenytoin	DB	568	At hospital discharge	12 mos.
Peter	Usual care	Open	180	Before CCU discharge	24 mos.
<i>Tocainide</i>					
Ryden	Placebo	DB	112	2 days	6 mos.
Bastian	Placebo	DB	146	7-10 days	6 mos.
<i>Mexiletine</i>					
Chamberlain	Placebo	DB	344	6-14 days	4 mos. (3 mos. intervention)
IMPACT	Placebo	DB	630	3-25 days	12 mos.
<i>Aprindine</i>					
Ghent-Rotterdam study	Placebo	DB	300	11-16 days	12 mos.

DB: double blind.

Tabla 1
Descripción de los estudios a largo plazo con drogas antiarrítmicas

<i>Prueba</i>	<i>Tipo de control</i>	<i>Tipo de estudio ciego</i>	<i>Número de ubicación por azar</i>	<i>Tiempo de comienzo de la observación</i>	<i>Duración del seguimiento</i>
<i>Fenitoína</i>					
Grupo de colaboración	Dosis baja de fenitoína	DC	568	En el alta hospitalaria	12 meses
Peter	Cuidado de rutina	Abierto	180	Antes del alta de la UC	24 meses
<i>Tocainida</i>					
Ryden	Placebo	DC	112	2 días	6 meses
Bastian	Placebo	DC	146	7-10 días	6 meses
<i>Mexiletina</i>					
Chamberlain	Placebo	DC	344	6-14 días	4 meses o a los 3 meses de internación
IMPACT	Placebo	DC	630	3-25 días	12 meses
<i>Aprindina</i>					
Estudio Ghent-Rotterdam	Placebo	DC	300	11-16 días	12 meses

DC: doble ciego.

group were non-sudden coronary deaths, a relative difference of 38%. Most of the deaths and most of the difference in mortality between the placebo and mexiletine treated groups occurred prior to the 1 month follow-up visit. Therefore, no statement can be made regarding serum drug levels or post-treatment Holter ECG findings for these patients.

Life table rates for coronary mortality are given in Fig. 2. They show higher mortality rates in the mexiletine group than in the placebo group.

There were 13 nonfatal definite recurrent MIs in the mexiletine group and 18 nonfatal definite recurrent MIs in the placebo group ($Z = -0,96$), a favorable trend. Life table rates for nonfatal definite recurrent MI are given below (Fig. 3).

EFFECTS OF MEXILETINE ON ARRHYTHMIA

The occurrence of frequent or complex cardiac arrhythmia, our primary endpoint, was defined as the occurrence of 30 or more single PVCs in any two consecutive 30 minute blocks or one or more runs of two or more PVCs in the entire 24 hour Holter ECG.

The findings of the central reading of these ECGs are presented above (Fig. 4). A highly significant reduction in the occurrence of the primary endpoint was observed in the mexiletine group compared to the placebo group at months 1 and 4 after entry yielding Z-values of $-5,04$ and $-3,98$ respectively. There still was a favorable trend at month 12. There was a large increase in number of patients with this endpoint at month 1 (58.0%) compared to baseline (37.6%) in the placebo treated group. This increase may reflect the change in lifestyle from a hospitalized patient to a free living one. The increase in the mexiletine group was significantly smaller.

The mexiletine-placebo differences in the occurrence of the primary endpoint for patients with and without these arrhythmias at entry were similar to the differences observed for all patients (Figs. 5 and 6).

In patients with these baseline arrhythmias 83% of the placebo group still had them at any time during the next 12 months compared to

muertes (2,2%) en el grupo mexiletina y 4 muertes (1,3%) en el grupo placebo fueron súbitas, esto es, se produjeron dentro de la hora de comienzo de la sintomatología. La diferencia relativa en la muerte súbita fue del 38%. La mayoría de las muertes y la mayor diferencia en la mortalidad entre el grupo placebo y el tratado con mexiletina se produjo antes de haber cumplido un mes a partir de la visita de seguimiento. Por lo tanto, no puede efectuarse ninguna afirmación referente a los niveles de droga en el suero o a los hallazgos electrocardiográficos del Holter postratamiento para estos pacientes.

Las tasas tabuladas de vida para mortalidad coronaria se observan en la Fig. 2. Evidencian tasas mayores de mortalidad en el grupo de la mexiletina que en el del grupo placebo.

Se produjeron 13 IM recurrentes no fatales en el grupo de la mexiletina y 18 IM recurrentes no fatales en el grupo placebo ($Z = -0,96$), lo que significa una tendencia favorable. Las tasas vitales tabuladas para IM definidos no fatales se observan en la Fig. 3.

EFECTOS DE LA MEXILETINA EN ARRITMIAS

La aparición de arritmias complejas o frecuentes, cuya pesquisa ha sido el objetivo final de esta investigación, fue definida como la aparición de 30 o más extrasístoles aisladas en cualesquiera de dos tramos consecutivos de 30 minutos o también una o más corridas de extrasístoles en el ECG Holter completo de 24 horas.

Los hallazgos de la lectura central de estos electrocardiogramas se presentan en la Fig. 4. Se observó una reducción altamente significativa de la presencia de arritmias en el grupo de la mexiletina en comparación con el grupo placebo durante el primero y el cuarto mes a partir del ingreso, generando valores de Z de $-5,04$ y $-3,98$ respectivamente. Se observó una tendencia favorable todavía en el duodécimo mes. Pudo apreciarse también un gran incremento en el número de pacientes con estas características favorables mencionadas durante el primer mes (58,0%) en comparación con la línea basal (37,6%) en el grupo tratado placebo. Este aumento puede reflejar el cambio en el estilo de vida de un paciente hospitalizado a uno que vive

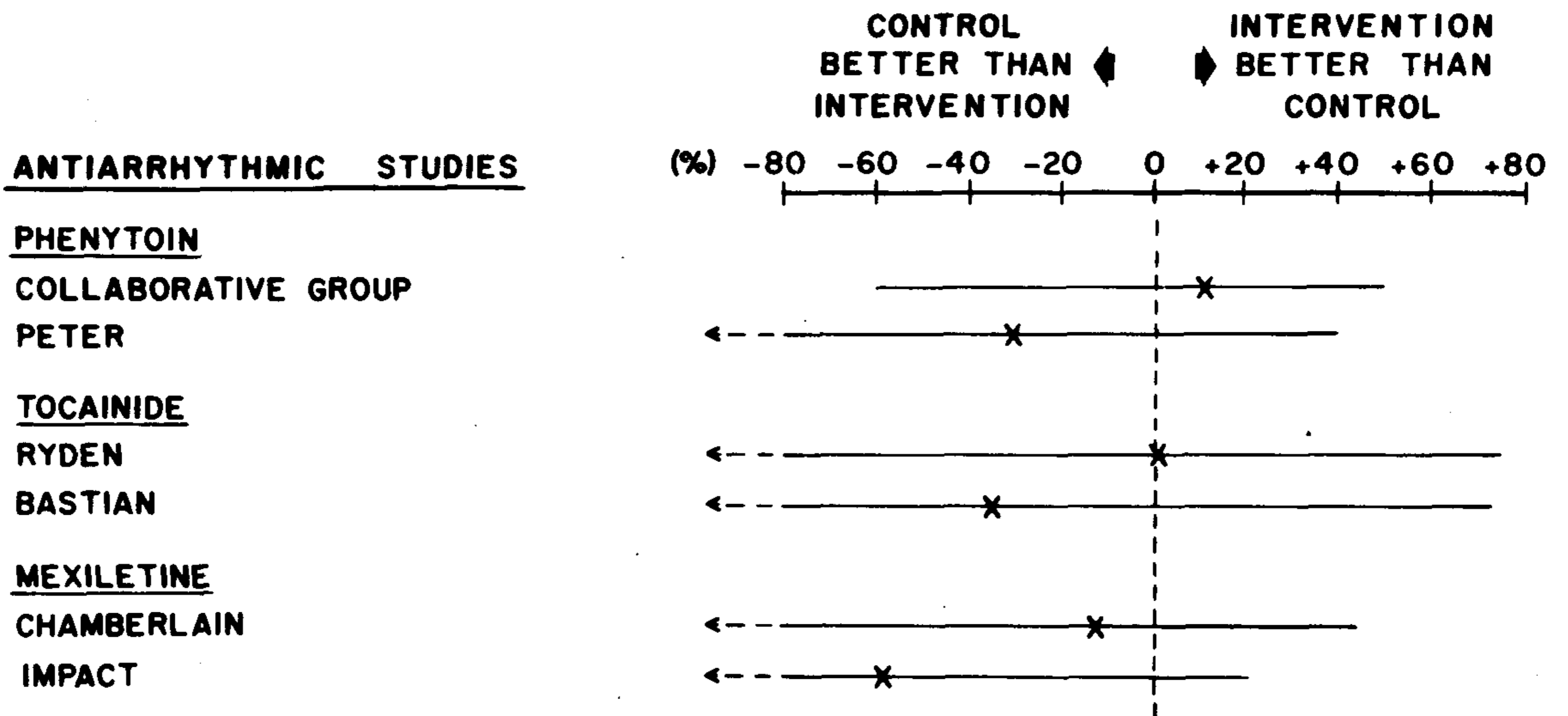


Fig. 1. Relative mortality differences and 95 % confidence limits by study.

Fig. 1. Diferencias de mortalidad relativa y límites del 95 % de confiabilidad según estudio.

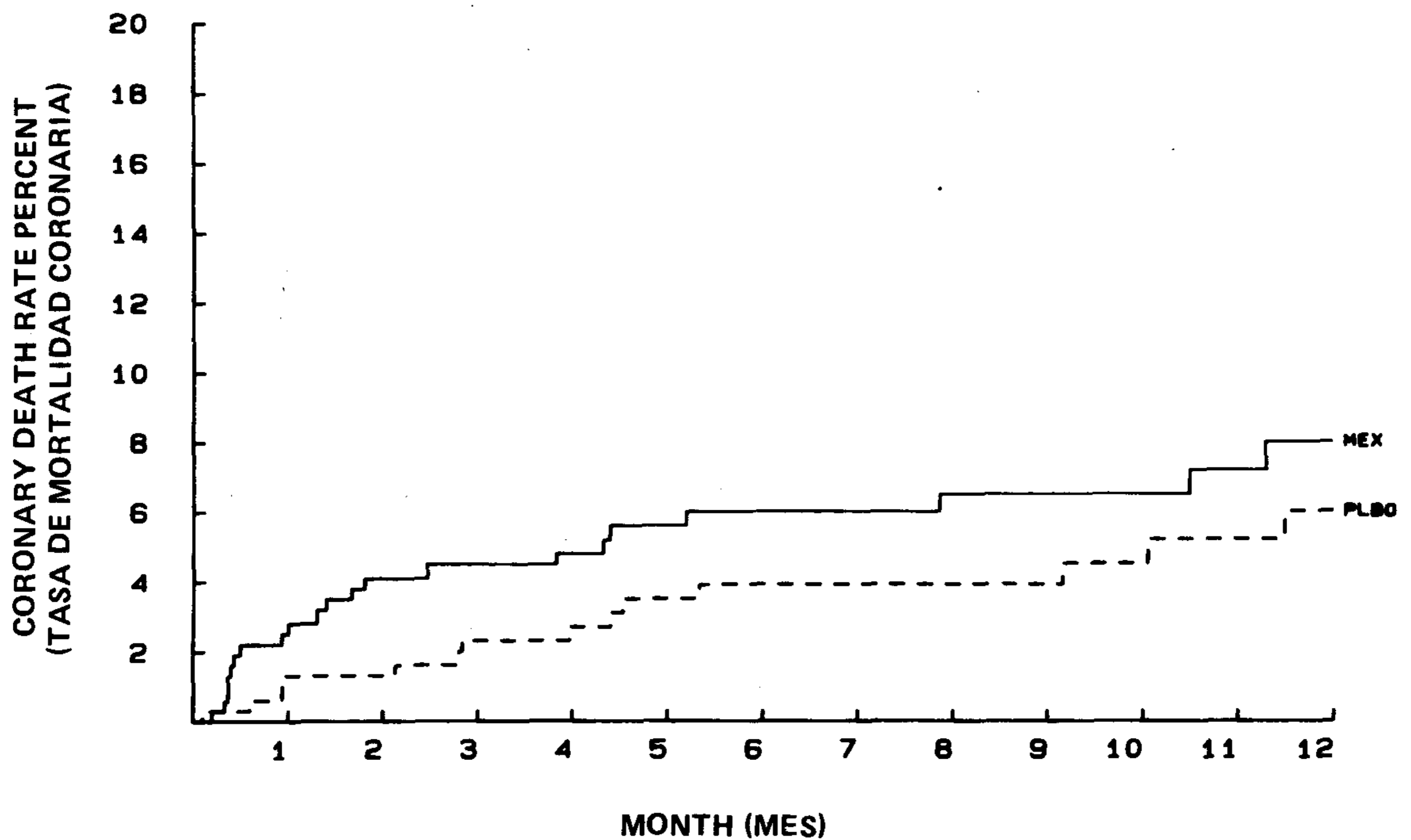


Fig. 2. IMPACT life table for coronary mortality.

Fig. 2. Tablas de vida IMPACT para mortalidad coronaria.

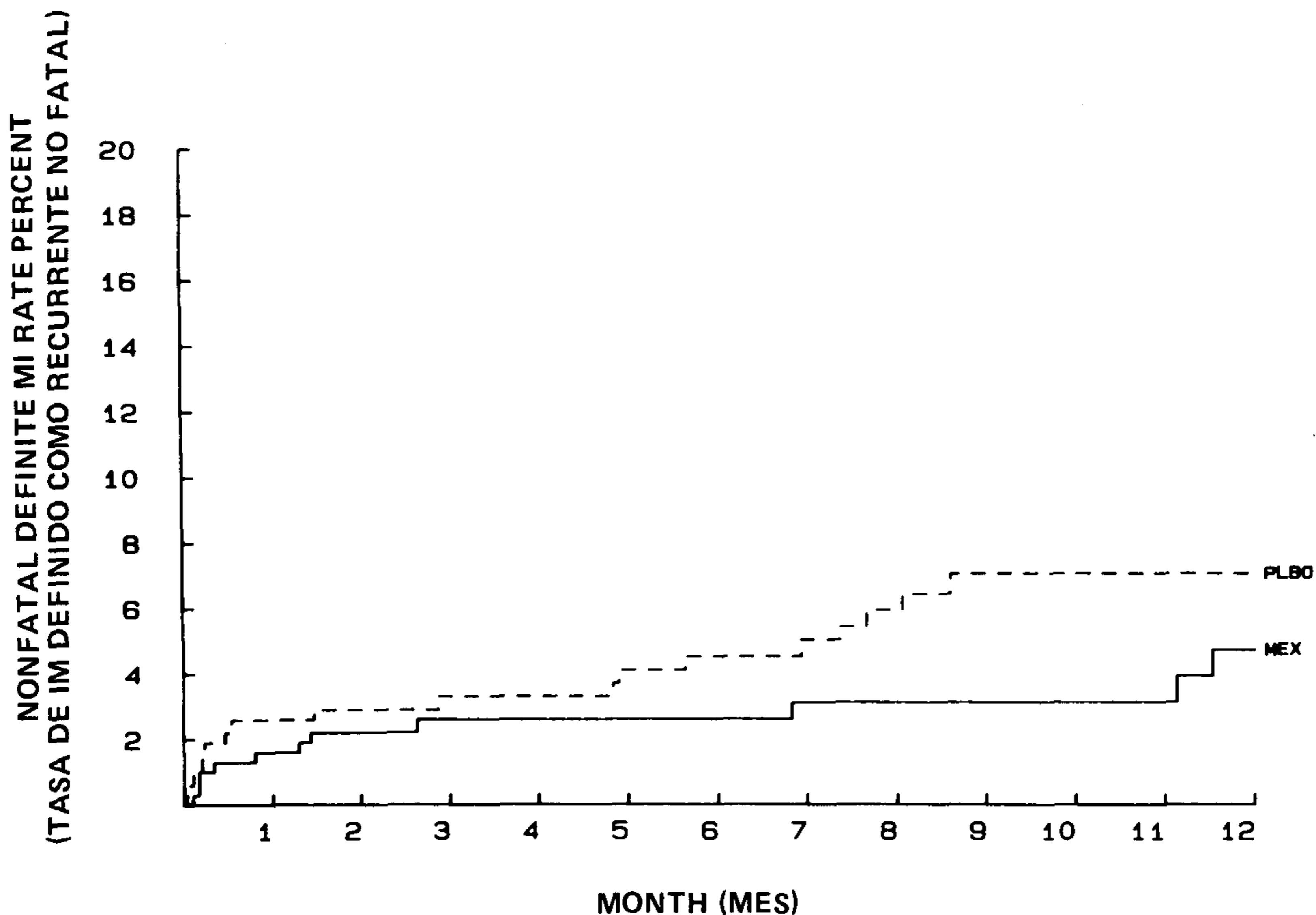


Fig. 3. IMPACT life table for definite recurrent nonfatal MI.

Fig. 3. Tablas de vida IMPACT para IM definido como recurrente no fatal.

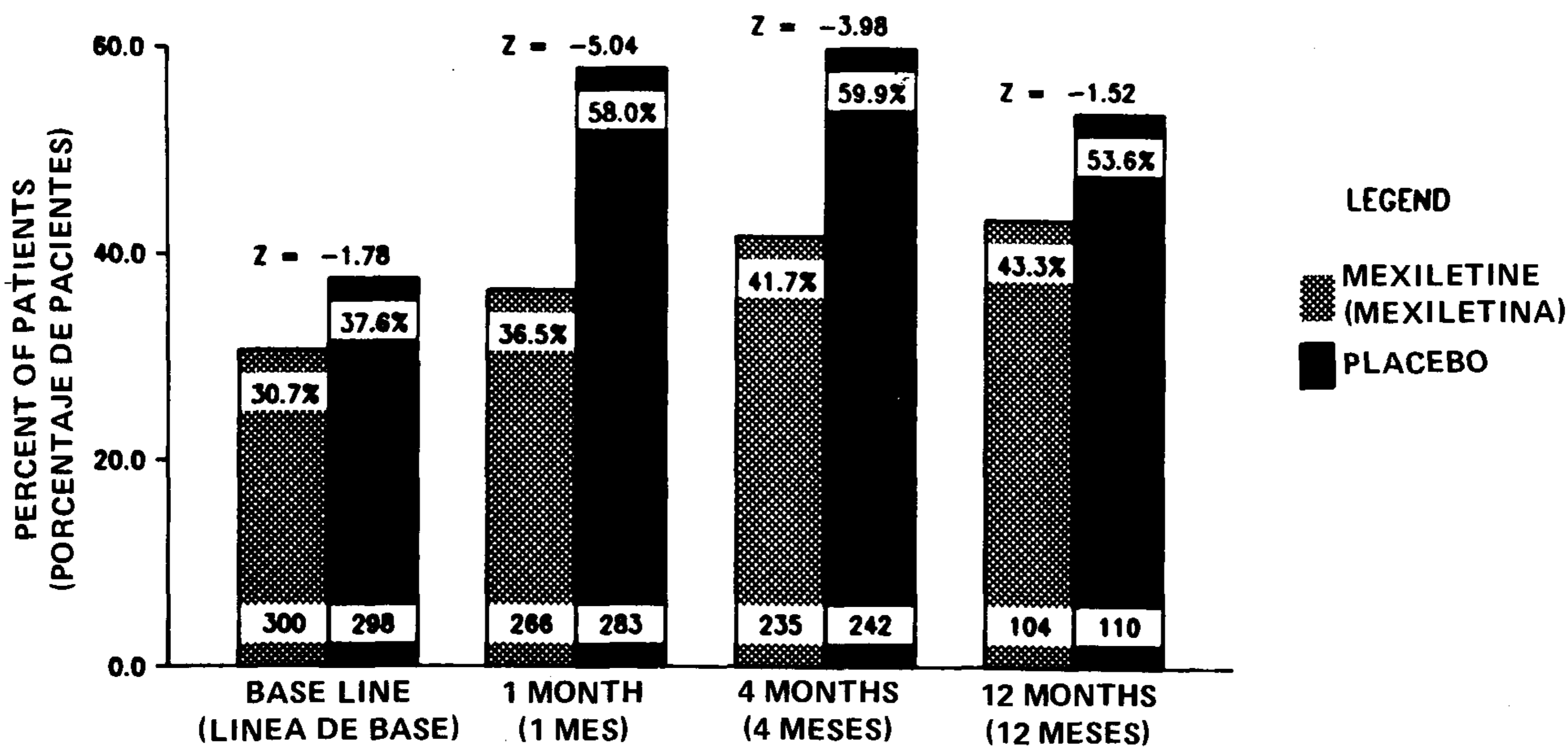


Fig. 4. IMPACT results for primary endpoint. Occurrence of frequent or complex cardiac arrhythmias.

Fig. 4. Resultados del estudio IMPACT para un objetivo primario. Presencia de arritmias frecuentes o complejas.

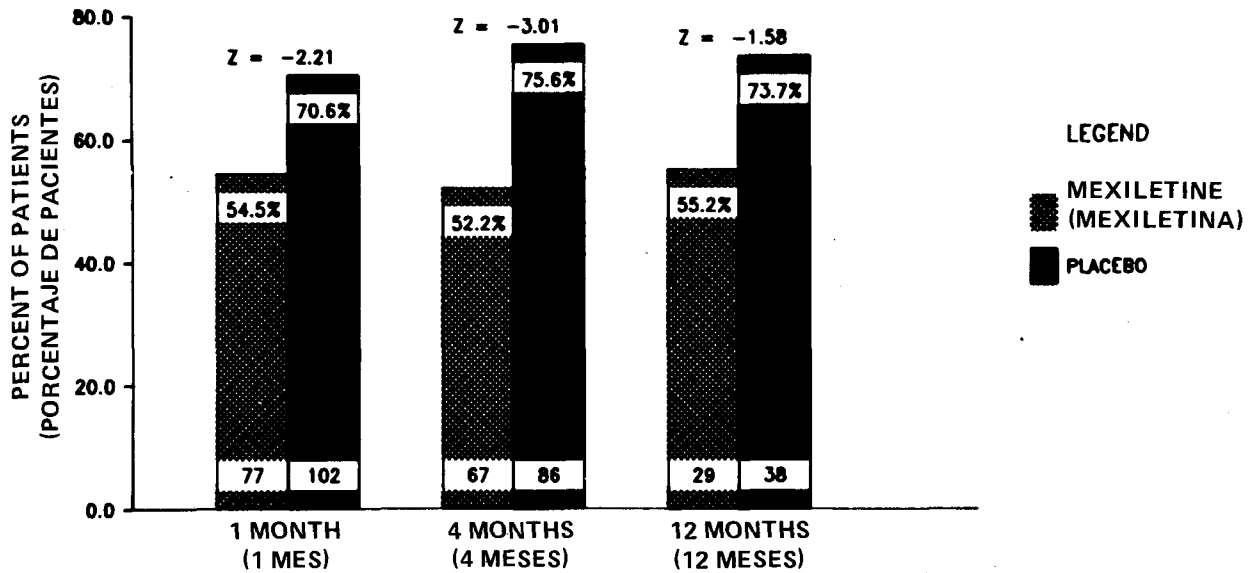


Fig. 5. Occurrence of frequent or complex cardiac arrhythmia for patients with these findings at entry.
 Fig. 5. Presencia de arritmias cardíacas frecuentes o complejas en pacientes con estos hallazgos al ingreso.

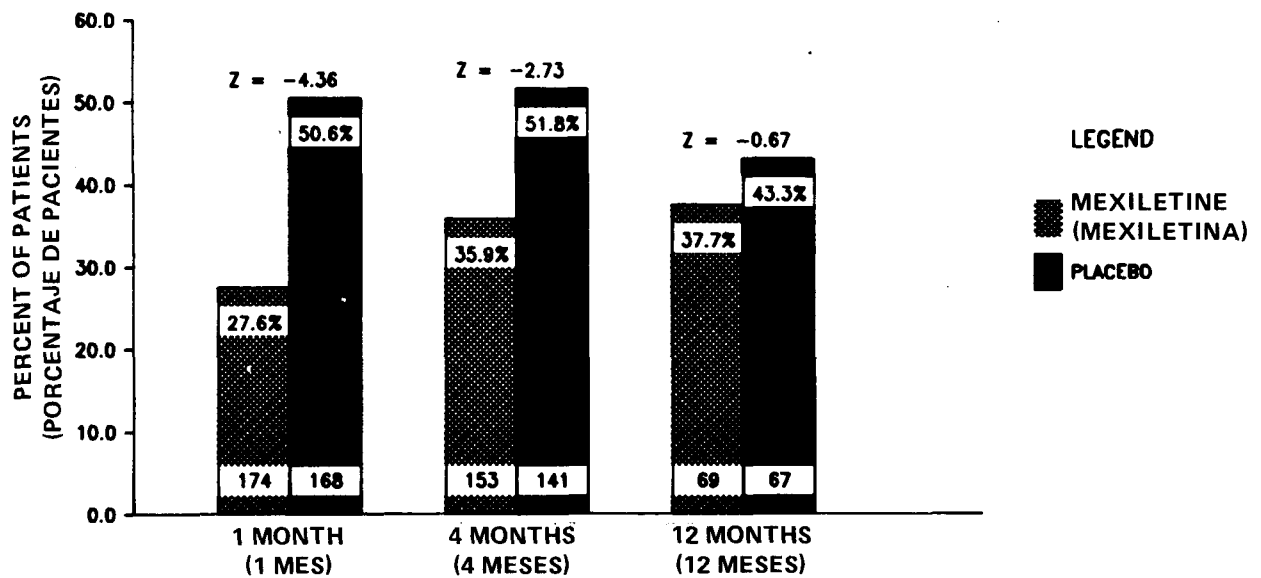


Fig. 6. Occurrence of frequent or complex cardiac arrhythmia for patients without these findings at entry.
 Fig. 6. Presencia de arritmias cardíacas frecuentes o complejas en pacientes sin estos hallazgos al ingreso.

70% in the treated group ($Z = -2.12$). Of the patients who did not have such arrhythmias at baseline, 63% of the placebo group had frequent or complex cardiac arrhythmia at one or more follow-up visits compared to 49% of the mexiletine group ($Z = -2.72$).

DISCUSSION

It has been a long term belief among most cardiologists that there is a natural sequence particularly in post-MI patients from no PVCs to few PVCs ($< 30/\%$ hour period) to high frequency of PVCs ($> 3000/24$ hours period) to the occurrence of doublets, runs, fibrillation and death. There is however another school of thought. An MI leaves an altered myocardium in which a scar develops which prevents the development of local changes in electro-physiologic properties which creates a pathway for sustained malignant ventricular arrhythmias. This pathway may be stimulated by spontaneous, chemical or electrical impulses.

Only patients with such abnormalities are at risk of malignant ventricular arrhythmias and resulting death.

Chronic medications with antiarrhythmic drugs may thus, in predisposed patients, increase the susceptibility to sudden as well as to non-sudden coronary death.^{13 *}

Data in the IMPACT study indicate that frequent or complex cardiac arrhythmia in untreated patients who have them at entry continue to be present in over 83% for the subsequent year. On the other hand in patients who do not have these arrhythmias early after their MI, they are found in 63% of the patients during the subsequent year.

While in both types of patients in the IMPACT study significant suppression of these findings could be demonstrated at month 1 and 4, the corresponding clinical findings are perplexing.

While none of these clinical findings are statistically significant, total mortality and coronary mortality (90% of all deaths) showed a negative trend for the actively treated group

libremente. El aumento en el grupo de la mexiletina fue significativamente menor.

Las diferencias entre los grupos Mexiletina-placebo en cuanto a la presencia de arritmias cardíacas frecuentes o complejas para los pacientes con y sin arritmias al ingreso fueron similares a las diferencias observadas en todos los pacientes (Figs. 5 y 6).

De los pacientes con estas arritmias básicas, el 83% del grupo placebo las mantuvo todo el tiempo durante los siguientes 12 meses en comparación con el 70% que correspondió al grupo tratado ($Z = -2,12$). De aquellos pacientes que no presentaron estas arritmias básicas, el 63% del grupo placebo tuvo arritmias frecuentes o complejas diagnosticadas en una o más de las visitas de seguimiento, en comparación con el 4% del grupo de la mexiletina ($Z = -2,72$).

DISCUSION

Ha constituido una creencia prolongada entre la mayor parte de los cardiólogos que existe una secuencia natural, particularmente en aquellos pacientes convalescientes de un IM que va desde la ausencia de extrasístoles a la presencia de escasos latidos ectópicos (30 en un período de media hora), a una alta frecuencia (3.000 en un período de 24 horas), hasta la presencia de duplas, corridas, fibrilación y muerte. Existe, no obstante, una diferente opinión al respecto. Un IM deja un miocardio alterado en el cual se desarrolla una cicatriz que previene la aparición de cambios locales en las propiedades electrofisiológicas capaces de generar una vía anómala funcional que permitiría la perpetuación de arritmias ventriculares malignas. Esta vía puede ser estimulada mediante impulsos espontáneos, químicos o eléctricos.

Sólo aquellos pacientes con tales anormalidades tienen riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas y la muerte como resultado final.

La medicación crónica con drogas antiarrítmicas puede de esta manera, en pacientes predisuestos, aumentar la susceptibilidad a la muerte común o súbita no coronaria.^{13 *}

* The authors gratefully acknowledge discussion of this issue with Dr. C. L. Tommaso of the University of Maryland.

* Los autores reconocen la consideración de este tema con el Dr. C. L. Tommaso, de la Universidad de Maryland.

The negative trends are concentrated during the first 3 months of treatment. Thereafter the two life table curves run parallel up until month 12. On the other hand definite nonfatal recurrent MI showed a trend favorable to the active treatment group with the difference mostly occurring between month 5 and 12 of continuous treatment.

It is well known that many of the commonly used Type I antiarrhythmic drugs can make an otherwise non-inducible heart susceptible to fibrillation by intracardiac electric stimulation. That could account for more sudden deaths to occur in the treated group compared to the untreated group.

If one divided coronary mortality into sudden and non-sudden, one might expect the unfavorable trend to be greater for sudden death compared to non-sudden death.

As the IMPACT study suggests the negative trend affects both categories, sudden and non-sudden death.

In contrast to treatment with betablockers, where the antiarrhythmic effect is also sometimes the primary goal, chronic treatment with type I antiarrhythmics post-MI is not associated with a concurrent reduction in mortality. The indication for these types of drugs may therefore have to be reduced to short term treatment of severe cases of arrhythmia.

The advisory board of the United States Food and Drug Administration (FDA) and the responsible officers in the FDA are indeed currently wrestling with this problem.

Unfortunately, sample size in all studies considered were not adequate to determine the significance of trends in mortality. Even IMPACT, the largest single study of its kind, does not allow a statement to be made whether or not the observed significant reduction in all types of arrhythmia to the level encountered before starting long term treatment has a beneficial, indifferent, or even hazardous effect on the patient.

Los datos del estudio IMPACT indicaron que las arritmias cardíacas frecuentes o complejas en pacientes no tratados que las presentaban al ingreso continuaban manifestándose en más del 83% al año subsiguiente. Por otra parte, aquellos pacientes que no padecen estas arritmias en un período temprano de su IM las presentan en una proporción del 63% al año subsiguiente.

En ambos grupos de pacientes del estudio IMPACT pudo demostrarse una significativa supresión de estos hallazgos en el primero y cuarto mes. Estos hallazgos clínicos mueven a perplejidad.

Mientras que ninguno de estos hallazgos clínicos es estadísticamente significativo, la mortalidad total y coronaria (90% de todas las muertes) evidenció una tendencia negativa para el grupo tratado activamente. Las tendencias negativas se concentran durante los tres primeros meses de tratamiento. Es así que las dos tablas de curvas vitales corren paralelas hasta el duodécimo mes. Por otra parte, el IM definido como recurrente no fatal evidenció una tendencia favorable cuando estaba sujeto al tratamiento activo, con la diferencia producida particularmente en el quinto y el duodécimo mes del tratamiento continuado.

Es bien conocido que muchas de las drogas antiarrítmicas tipo I utilizadas pueden inducir la fibrilación en un corazón previamente no susceptible cuando se utiliza la estimulación eléctrica. Esta puede ser la causa de un mayor número de muertes súbitas en el grupo tratado en comparación con el otro.

Si se divide la mortalidad coronaria entre común y súbita se podría esperar que la tendencia desfavorable sería mayor para la muerte súbita en comparación con la de tipo no súbito.

Como lo sugiere el estudio IMPACT, la tendencia negativa afecta ambas categorías, a la muerte súbita y a la común.

En contraste con el tratamiento efectuado con bloqueantes beta, en el cual el efecto antiarrítmico constituye siempre el objetivo primario, el tratamiento crónico con antiarrítmicos del tipo I postinfarto de miocardio no se asocia con una reducción consecuente de la mortalidad. La indicación para el uso de este tipo de drogas debe por lo tanto limitarse para los tratamientos

REFERENCES (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 II*: 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 TB 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 II*: 1324, 1980.
7. Van Durme JP, Hagemeyer F, Bogaert M et al: Chronic antidysrhythmic treatment after myocardial infarction. Design of the Ghent-Rotterdam Aprindine Study. In Boissel JP, Klimt CR (eds): *Multicenter controlled trials: principles and problems*. INSERM 76: 43, 1977.
8. IMPACT Research Group: International mexiletine 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: 320, 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. Tommaso CL, Kehoe RF: Sudden cardiac death: risk, evaluation, and primary prevention. *Geriatrics* 38: 42, 1983.

cortos de los casos severos de arritmias.

El Consejo Asesor de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) y sus funcionarios responsables se encuentran verdaderamente dedicados a esta cuestión.

Desgraciadamente, el tamaño de la muestra en todos los estudios considerados no ha sido adecuado para determinar el significado de las tendencias en la mortalidad. Incluso IMPACT, que constituye el mayor estudio individual de este tipo, no permite emitir una conclusión acerca de si la significativa reducción de todos los tipos de arritmia hasta el nivel hallado antes del comienzo del tratamiento a largo plazo con drogas antiarrítmicas posee un efecto beneficioso, indiferente o incluso riesgoso para el paciente.