

CONTROVERSIA

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

Pedro Brugada

Profesor de Cardiología. Centro Cardiovascular. Hospital OLV. Aalst. Bélgica.

taquicardia ventricular/ desfibriladores implantables/ muerte súbita

El tratamiento «convencional» de las arritmias ventriculares que pueden causar muerte súbita es el desfibrilador implantable. Cualquier fármaco, intervención o aparato diseñado para prevenir la muerte súbita debe ser estudiado en el futuro de manera prospectiva y aleatorizada contra el desfibrilador implantable como tratamiento estándar. La estrategia MADIT no sólo debe generalizarse sino que debe considerarse como el tratamiento convencional de las arritmias ventriculares sostenidas y de los pacientes con arritmias ventriculares no sostenidas en presencia de mala función ventricular.

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

The conventional antiarrhythmic treatment of ventricular arrhythmias causing sudden death is the implantable cardioverter defibrillator. Any drug, intervention or device designed to prevent sudden death should be compared in the future in a prospective and randomized way with the implantable cardioverter defibrillator as the standard treatment. The MADIT strategy should be considered as the conventional treatment of the patients with sustained ventricular arrhythmias and of the patients with nonsustained ventricular arrhythmias and depressed left ventricular ejection fraction.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 459-463)

INTRODUCCIÓN

La historia de la cardiología está llena de hechos y descubrimientos brillantes. Por desgracia, la historia de la cardiología está también llena de errores a veces casi ridículos. Errores ridículos porque, en general, estos errores han sido causados por actitudes no científicas, demasiado basadas en el «sentido común», la «lógica» o la «experiencia personal» en lugar de basarse en datos científicos y el raciocinio.

En el caso de la muerte súbita postinfarto de miocardio los hechos brillantes y las actitudes ridículas son una verdadera pantomima de la realidad de la historia científica. Pocas veces se han podido ver opiniones tan opuestas. Lown¹ se opuso a la idea de un desfibrilador implantable con la misma ferocidad con que

Zeus se opuso al nacimiento de Atenas. A pesar de su oposición, Atenas nació, y no sólo nació sino que lo hizo de la propia cabeza de Zeus. Atenas se convirtió en una de las diosas más amadas.

Con el desfibrilador implantable ocurrió lo mismo. A pesar de la oposición de las «autoridades» del momento, Mirowski y Mower² llevaron sus ideas a buen término y crearon una tecnología que está aquí para quedarse. No podemos negar, sin embargo, que esta tecnología llegó acompañada de serios problemas relacionados tanto con los precios de los desfibriladores como con sus indicaciones.

En un momento en el que las autoridades sanitarias de muchas naciones todavía limitan la disponibilidad de desfibriladores para indicaciones consideradas indiscutibles en otros países, llegan los resultados del estudio MADIT³ sugiriendo que un desfibrilador «profiláctico» está indicado en pacientes de alto riesgo. Y no se trata tan sólo de una sugerencia. La Food and Drug Administration americana, en una maniobra

Correspondencia: Prof. P. Brugada.
Centro Cardiovascular. Hospital OLV.
Moorselbaan 164. 9300, Aalst, Bélgica.

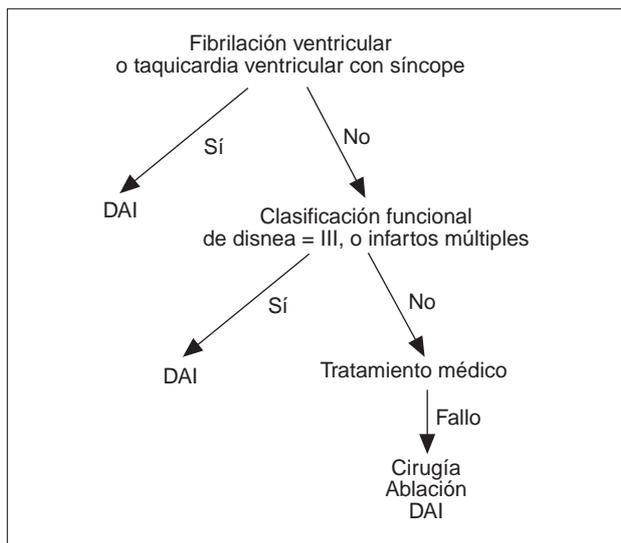


Fig. 1. Indicaciones del desfibrilador implantable basadas en los datos del «Estudio Paralelo»; DAI: desfibrilador automático implantable.

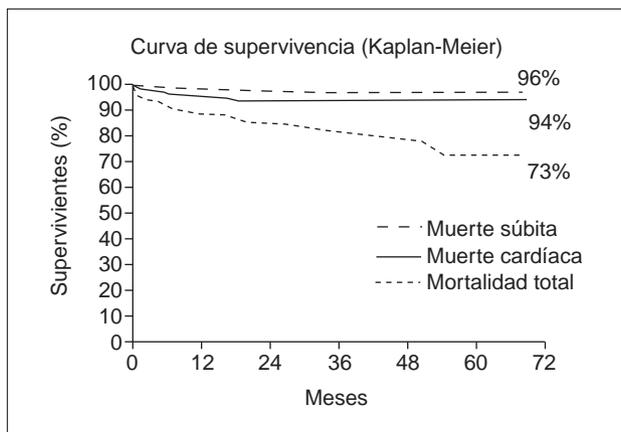


Fig. 2. Mortalidad total, cardíaca y súbita en los pacientes que recibieron un desfibrilador implantable en nuestro centro.

sin precedentes, aprobó casi de inmediato la utilización profiláctica de desfibriladores en los pacientes cumpliendo los criterios «MADIT» después de analizar los resultados del estudio. No cabe duda de que en los días y años siguientes a la publicación del estudio asistiremos a grandes debates a favor y en contra del tema. El «Editorial» escrito por Friedman y Stevenson en relación al MADIT⁴ representa un compromiso inmaduro que no merece ninguna consideración científica.

Antes de dar una opinión en favor de la extensión del uso de desfibriladores implantables creo que es importante definir todos los elementos involucrados en las discusiones y decisiones y revisar las indicaciones actuales, tanto las plenamente aceptadas como las que son objeto de controversia.

INDICACIONES ACTUALES DEL DESFIBRILADOR IMPLANTABLE

En la mayoría de países europeos el desfibrilador implantable se acepta como indicado en tres situaciones bien claras: 1) en pacientes que han sufrido un paro cardíaco causado por fibrilación ventricular y que sobrevivieron el episodio gracias a reanimación cardíaca; 2) en pacientes con taquicardia ventricular asociada a síncope, y 3) en pacientes con taquicardia ventricular sostenida recurrente no controlable con tratamiento convencional. Estas indicaciones son, por un lado, restrictivas (el paciente debe haber sufrido un primer episodio arrítmico importante), pero son, por otro lado, aceptables: si el paciente ha sufrido un primer episodio arrítmico está claramente en riesgo de sufrir uno nuevo y debe ser protegido.

Estas indicaciones no han sido el resultado del azar. En realidad, las primeras indicaciones del desfibrilador implantable eran mucho más restrictivas e incluían sólo a pacientes que sobrevivieron a *varios* episodios de muerte súbita abortada. Sin ninguna necesidad de vender una u otra idea, aún creo que el Estudio Paralelo⁵ tuvo un papel esencial para suavizar las indicaciones. Al fin y al cabo, este estudio fue responsable de un cambio general de mentalidad en relación al valor de los estudios electrofisiológicos desde el punto pronóstico y forzó el estudio ESVEM⁶, que confirmó las ideas del Estudio Paralelo. En la figura 1 se exponen las indicaciones del desfibrilador implantable tal y como fueron sugeridas por el Estudio Paralelo. Estas indicaciones se basaron en la historia clínica y no en resultados de estudios invasivos sofisticados. Los resultados del uso del desfibrilador implantable indicado a partir de este árbol clínico de decisión en casi 300 pacientes se exponen en la figura 2. Después de 6 años de seguimiento la mayoría de los pacientes recibió un choque eléctrico del desfibrilador por causa de una arritmia ventricular suficientemente rápida como para considerarla una arritmia potencialmente fatal (choque apropiado). En los resultados de la figura 2 se observa que la mortalidad cardíaca total fue muy baja, tan baja como para disipar cualquier duda en relación a un aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca cuando se disminuye la mortalidad por causa de arritmias. En palabras simples y para resumir: utilizando los criterios que propusimos basados en los resultados del Estudio Paralelo, la mayoría de pacientes que recibió un desfibrilador implantable lo necesitó y utilizó correctamente después de la implantación. Salvar a estos pacientes de una muerte súbita por causa de una arritmia cardíaca no significó cambiar muerte arrítmica por muerte a causa de insuficiencia cardíaca. Las indicaciones del desfibrilador basadas en el esquema de la figura 1 siguen siendo válidas y realmente justificadas desde el punto de vista médico y desde el punto de economía de la sanidad.

INDICACIONES «PROFILÁCTICAS» DEL DESFIBRILADOR IMPLANTABLE

Para muchos electrofisiólogos, implantar un desfibrilador ventricular después del primer o varios episodios de muerte súbita abortada es lo mismo que llegar tarde. En muchas situaciones, la muerte súbita así denominada «inesperada» no es inesperada sino predecible. Naturalmente, con un cierto grado de error o, en términos estadísticos, con una cierta sensibilidad y especificidad. Nosotros propusimos unas cuantas indicaciones profilácticas⁷ (tabla 1) que hoy día son aceptadas por casi todos, excepto por las autoridades sanitarias.

Nadie duda acerca del riesgo de muerte súbita del paciente que ha sufrido un infarto anterior extenso que resulta en una gran lesión de la función ventricular. Existen datos suficientes de estudios previos⁸ que comunicaron que estos pacientes tienen una incidencia de mortalidad súbita por fibrilación ventricular del 33% durante las primeras seis semanas después del infarto cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo desciende por debajo del 40% a causa del infarto. ¿Vale la pena esperar este primer episodio de muerte súbita antes de implantar un desfibrilador?

Sinceramente creo que no. Este tipo de paciente no puede ser dado de alta sin protección durante las primeras semanas después del infarto. Por desgracia, el riesgo de muerte súbita persiste durante los siguientes meses. Si el médico decide monitorizar al paciente durante seis semanas, los costes para la sanidad son enormes y pueden exceder el coste de un desfibrilador. Por otro lado, esta monitorización pierde su efecto en el momento en el que el paciente deja el hospital, mientras que el riesgo persiste. Este tipo de paciente debe recibir de inmediato un desfibrilador implantable.

Un segundo tipo de paciente en quien el desfibrilador implantable está indicado pero no reconocido por las autoridades sanitarias es el paciente que desarrolla episodios recurrentes de síncope de causa desconocida después de haber sufrido un infarto de miocardio y en quien se puede inducir una taquicardia ventricular durante un estudio electrofisiológico. Años atrás nosotros referimos que estos pacientes tienen una mortalidad súbita del 35% a dos años de seguimiento cuando se les trata sólo con fármacos antiarrítmicos y sin desfibrilador implantable⁵. En realidad, estos pacientes no son nada distintos de los pacientes incluidos en el estudio MADIT. Pacientes con síncope de repetición postinfarto son pacientes con mala función ventricular que sufren de episodios de taquicardia ventricular no sostenida. Simplemente estamos mirando al mismo tipo de paciente desde otro punto de vista.

Un tercer grupo de pacientes en quienes se puede considerar un desfibrilador automático profiláctico son pacientes candidatos a trasplante cardíaco. Nume-

TABLA 1
Indicaciones profilácticas del desfibrilador implantable propuestas antes de la publicación de los resultados del MADIT

Pacientes con un infarto anterior extenso con fracción de eyección menor del 40%
Pacientes con síncope repetitivos de causa desconocida con aparición después del infarto de miocardio y con taquicardia inducible durante el estudio electrofisiológico
Soporte para la prevención de muerte súbita en candidatos a trasplante cardíaco

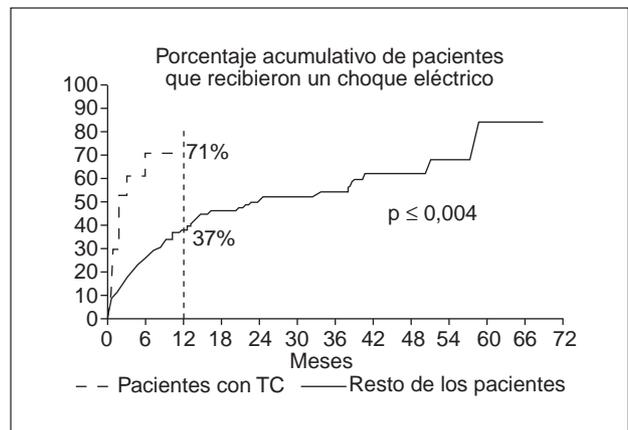


Fig. 3. Porcentaje acumulado de pacientes que recibieron un choque eléctrico apropiado en el grupo candidato a un trasplante cardíaco y en el grupo general de pacientes con un desfibrilador implantable. Los pacientes candidatos a un trasplante cardíaco reciben el mismo número de choques pero mucho más rápidamente; TC: trasplante cardíaco.

rosas publicaciones han expuesto que la muerte súbita es una de las mayores razones por las que estos pacientes no llegan a trasplante cardíaco, incluso cuando han sido estabilizados con tratamiento médico después de su inclusión en la lista de espera. Nuestros datos propios al respecto son idénticos a los de la bibliografía. En los 247 candidatos a trasplante cardíaco visitados en nuestra clínica de insuficiencia cardíaca, 27 pacientes (11%) desarrollaron muerte súbita esperando el trasplante. A éstos hay que añadir otros 14 pacientes de 19 que recibieron un desfibrilador profiláctico en quienes el aparato dio un choque apropiado antes del trasplante. Así, 41 de 247 pacientes (17%) desarrolló muerte súbita (real o abortada gracias al desfibrilador) antes del trasplante. Nuevamente, este tipo de paciente no es muy distinto del paciente incluido en el estudio MADIT. Se trata de pacientes con mala función ventricular en quienes frecuentemente un Holter mostrará episodios de taquicardia ventricular no sostenida y en quienes una arritmia ventricular puede ser fácilmente inducida durante un estudio elec-

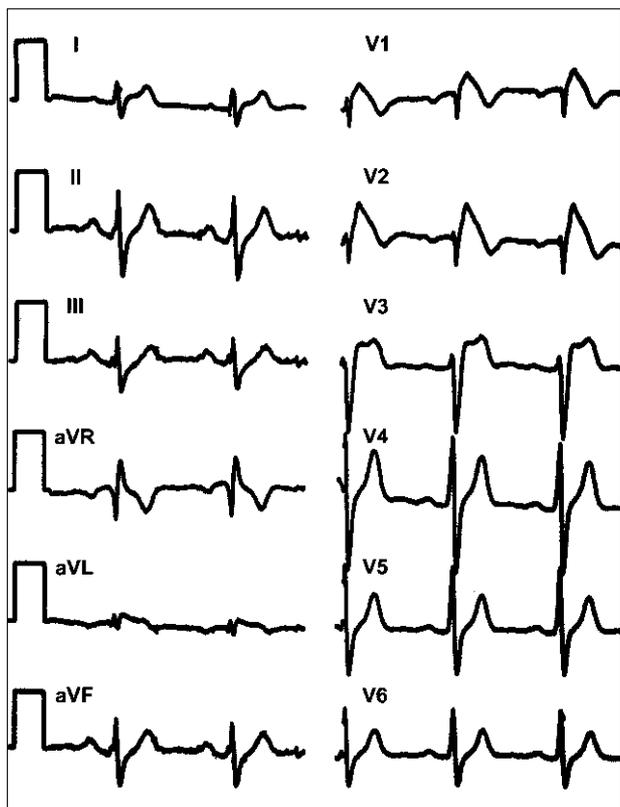


Fig. 4. Típico electrocardiograma de un paciente con el síndrome de Brugada. Nótese la elevación característica del segmento ST en V1, V2 y V3.

trofisiológico. Es muy importante observar el valor del desfibrilador implantable en esta población especial. En la **figura 3** se recoge el porcentaje de pacientes que recibió un choque apropiado en el grupo candidato a trasplante cardíaco (19 pacientes) y en el resto de la población con indicaciones estándar para un desfibrilador (201 pacientes). La población candidata a trasplante utiliza el desfibrilador mucho más rápidamente, una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico y explicable por el hecho de que la población candidata a trasplante está más enferma que el resto de la población con desfibriladores.

Cuanto más se estudian las poblaciones de enfermos con causas diversas de muerte súbita, más evidente se vuelve que nos hemos basado durante años y años en ideas que no tenían demasiado fundamento científico. En este sentido, la reciente publicación del segundo estrato de aleatorización del estudio GESICA⁹ es muy ilustrativa. El estudio GESICA comunicó inicialmente un efecto beneficioso de la amiodarona en la mortalidad total y súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca severa de cualquier etiología. La nueva publicación viene a contradecir totalmente estos datos. Cuando los pacientes incluidos prospectivamente en el estudio son comparados en relación a la presencia o no de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter de entrada, la mortalidad súbita no es dis-

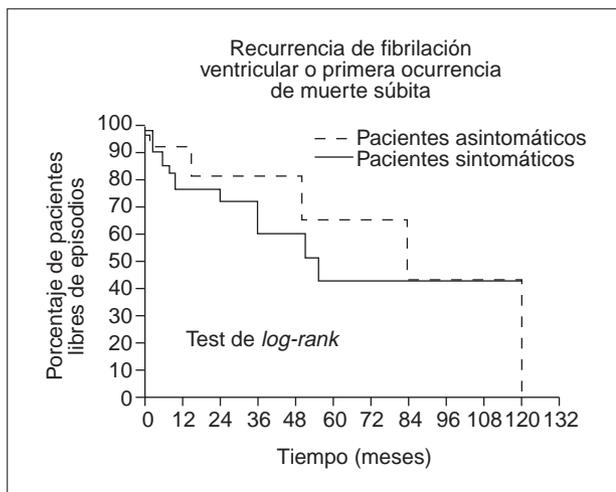


Fig. 5. Recurrencia de fibrilación ventricular o primera ocurrencia de muerte súbita en pacientes con el síndrome de Brugada, sintomático o no. Pacientes con el electrocardiograma característico del síndrome tienen el mismo pronóstico, independientemente de si el electrocardiograma se registró antes o después del primer episodio de muerte súbita. Por desgracia, los pacientes asintomáticos mueren al no tener un desfibrilador implantado, mientras que los pacientes sintomáticos sobreviven la recurrencia gracias al desfibrilador.

tinta en el grupo con amiodarona comparado con el grupo sin tratamiento antiarrítmico. El único factor de importancia en términos tanto de mortalidad total como de mortalidad súbita es la presencia o ausencia de taquicardia ventricular no sostenida. Este estudio demuestra que en pacientes con lesión miocárdica severa la presencia de taquicardia ventricular no sostenida es pronósticamente importante y no debe ser negada. También demuestra que la amiodarona no es suficiente para proteger a estos pacientes contra el riesgo de muerte súbita. Con ello se levanta la cuestión de si no sería justificada la implantación profiláctica de un desfibrilador en pacientes de las características del estudio GESICA que presentan taquicardia ventricular no sostenida en un Holter.

Finalmente, y para discutir acerca de un grupo muy distinto de pacientes, voy a referirme a aquellos pacientes con una función ventricular normal que sufren de fibrilación ventricular y que tienen un patrón electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha, y elevación del segmento ST de V1 a V3¹⁰ (fig. 4). Estos pacientes son distintos de los pacientes con displasia ventricular derecha y de los pacientes clasificados como con «fibrilación ventricular idiopática». Todavía no conocemos las anomalías exactas que causan esta enfermedad, pero sí que disponemos de suficientes datos para extraer algunas conclusiones: 1) el tratamiento con fármacos antiarrítmicos o betabloqueantes no es suficiente para proteger a estos pacientes contra una muerte súbita; 2) sólo el desfibrilador implantable ofrece protección contra la muerte súbita, y

3) estos datos son válidos tanto para pacientes sintomáticos, es decir, que ya sufrieron de un episodio o varios de muerte súbita, tanto como para los pacientes asintomáticos en quienes se registró por casualidad un electrocardiograma característico del denominado «síndrome de Brugada» (fig. 5).

En poco tiempo se han acumulado, pues, bastantes nuevos hechos en relación a la muerte súbita y cómo prevenirla. De manera repetitiva sólo aparece una solución: el desfibrilador implantable. También de manera repetitiva aparece otro aspecto en el horizonte: los fármacos antiarrítmicos, cualquiera de ellos, no es suficiente, y frecuentemente son perjudiciales, en términos de prevención de la muerte súbita, y no tienen ningún efecto beneficioso en términos de mortalidad total.

Con todos estos nuevos datos sólo hay una conclusión posible: el tratamiento «convencional» de las arritmias ventriculares que pueden causar muerte súbita es el desfibrilador implantable. Todos los otros tratamientos son experimentales y no probados. Cualquier fármaco, intervención o aparato diseñado para prevenir la muerte súbita debe ser estudiado en el futuro de manera prospectiva y aleatorizada frente al desfibrilador implantable como tratamiento estándar. En este sentido, es fácil concluir que, efectivamente, la estrategia MADIT no sólo debe generalizarse sino que también considerarse desde el punto de vista científico como el tratamiento convencional de las arritmias ventriculares sostenidas y de los pacientes con arritmias ventriculares no sostenidas en presencia de mala función ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lown B, Axelrod F. Implanted standby defibrillators. *Circulation* 1972; 46: 637-639.
2. Mirowski M, Reid PR, Mower M et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-324.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.933-1.940.
4. Friedman PL, Stevenson WG. Unsustained ventricular tachycardia - to treat or not to treat. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.984-1.985.
5. Brugada P, Lemery R, Talajic M et al. Treatment of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation: Firsts lessons from the «Parallel Study». En: Brugada P, Wellens HJJ, editores: *Cardiac arrhythmias: where to go from here?* Mount Kisco, NY: Futura publishing Company, Inc., 1987; 457-470.
6. Mason JW, for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators (ESVEM). A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-458.
7. Brugada P, Andries E. The rationale for prophylactic implantation of a defibrillator in «high risk» patients. *PACE* 1993; 16: 547-551.
8. Braat S, De Zwaan C, Brugada P et al. Value of the left ventricular ejection fraction in extensive anterior infarction to predict development of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 686-689.
9. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Non-sustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996; 94: 3.198-3.203.
10. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1.391-1.396.