

Muerte súbita cardíaca en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo: Enfoque en prevención primaria con CDI

Andrew E. Epstein, MD

Profesor

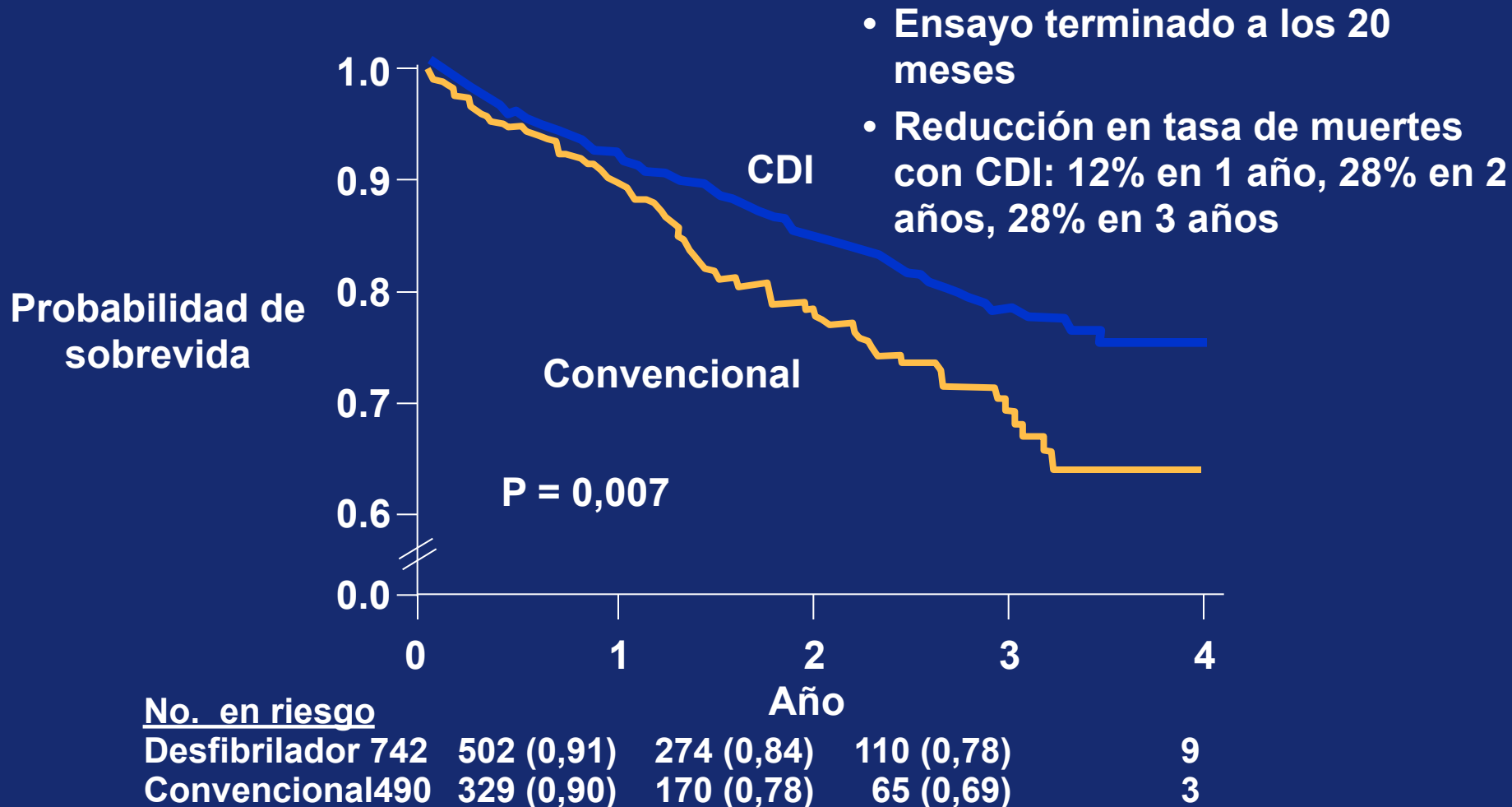
de Medicina

Division of Cardiovascular Disease

The University of Alabama at Birmingham

Birmingham, Alabama

MADIT II: Probabilidad de supervivencia en grupos con terapia convencional vs. CDI



1. Las curvas de Kaplan-Meier describen la probabilidad de sobrevida en pacientes asignados al grupo de terapia convencional y el grupo con CDI.
2. El beneficio en la mortalidad se vuelve aparente en favor del CDI en aproximadamente 9 meses, y las curvas continúan separándose mientras avanza el tiempo. Siguen recorridos separados. (P=.007)
3. A los dos años el grupo con CDI tuvo 84% de probabilidad de sobrevida y el grupo convencional tuvo 78% de probabilidad de sobrevida.

Ensayo COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation Therapies in Heart Failure)

- **NYHA Clase III o IV**
- **RSN, QRS ≥ 120 ms, intervalo PR > 150 ms**
- **FEVI $\leq 35\%$, DDFVI ≥ 60 mm**
- **Terapia farmacológica óptima (TFO)**
 - **β bloqueantes (por al menos 3 meses)**
 - **Diuréticos, IECA/BRA, espironolactona (1 mes)**
 - **Digoxina**
- **Internación por IC (o equivalente) en los 12 meses previos, > 1 mes antes de la inclusión**

Población del estudio.

NYHA clase III o IV

RSN, QRS \geq 120 ms, intervalo PR $>$ 150 ms

FEVI \leq 35%, DDFVI \geq 60 mm

Terapia farmacológica óptima:

Se prescribió a los pacientes diuréticos de asa a menos que estuviesen contraindicados o no se tolerasen.

Se prescribieron BRA en vez de inhibidores ECA en pacientes en quienes los inhibidores ECA habían fallado o estaban contraindicados.

A los pacientes que eran candidatos para espironolactona se les prescribió la misma, a menos que estuviese contraindicado o no se tolerase.

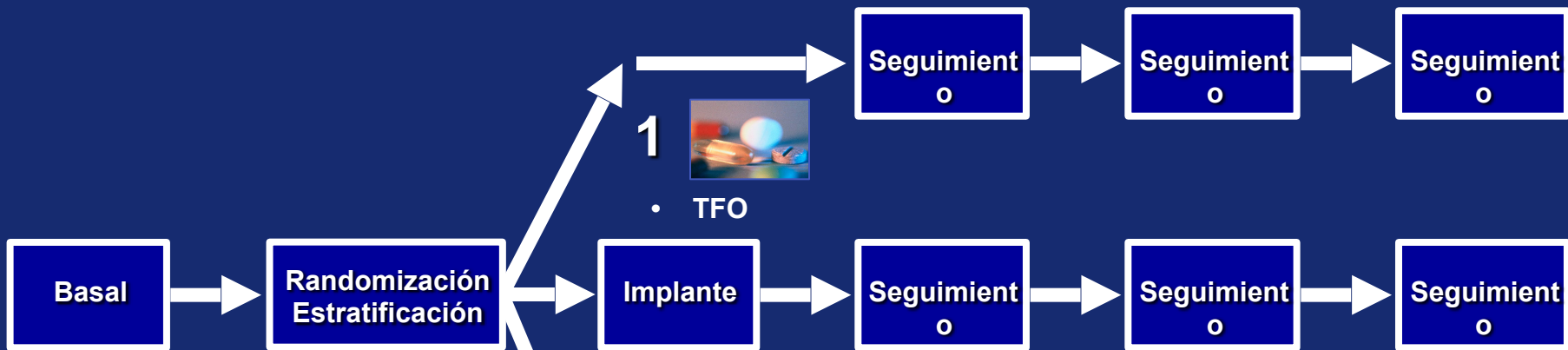
A los pacientes que eran candidatos para beta bloqueantes se les prescribieron en el momento de la inclusión, a menos que estuviesen contraindicados o no se tolerasen.

Se prescribió digoxina según la discreción de los investigadores.

El ensayo COMPANION se terminó prematuramente luego de randomización de

aproximadamente 1.500 pacientes. Los informes preliminares sugieren una reducción significativa de cerca del 20% en el objetivo primario en grupos de resincronización cardíaca combinada en comparación con pacientes randomizados a terapia médica sola.

Diseño del COMPANION



Objetivos

Primario: mort. por todas las causas e internación por todas las causas combinadas

Secundario: morbilidad y sobrevida

Subestudio: calidad de vida

2  + 

- TFO
- TRC

2  + 

- TFO
- TRC c/ respaldo CDI

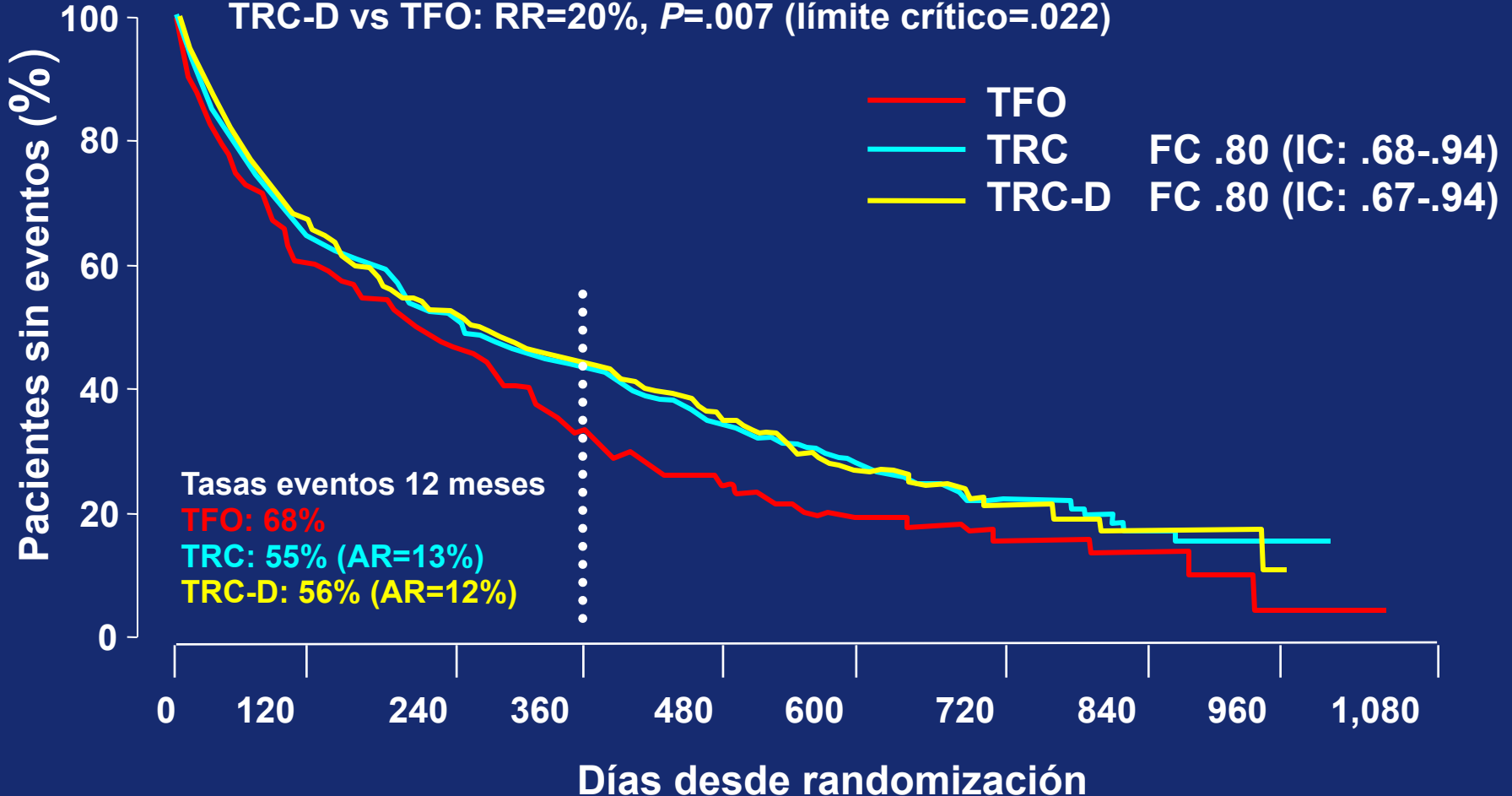


COMPANION:

Objetivo primario: Mortalidad+Internaciones

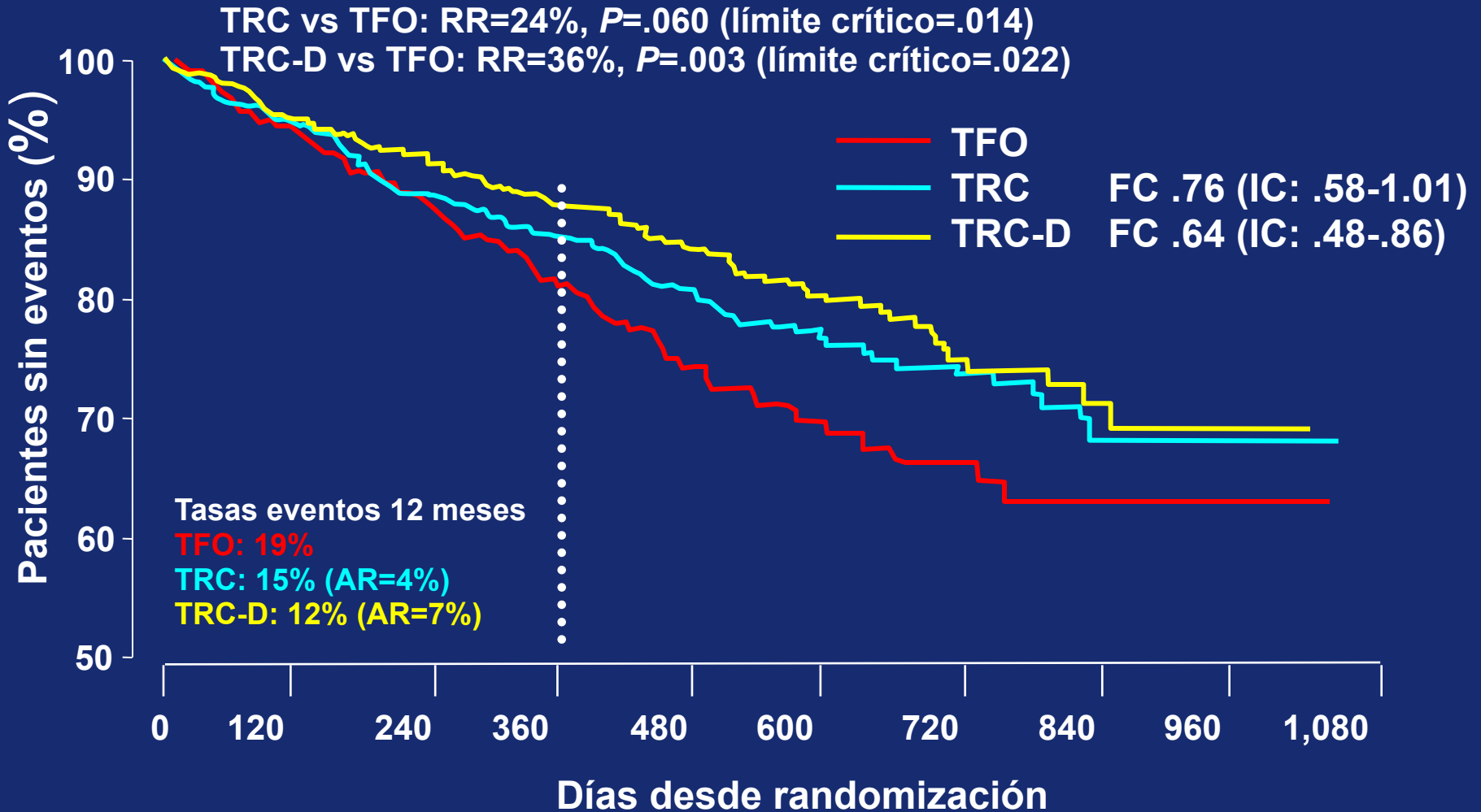
TRC vs TFO: RR=20%, $P=.008$ (límite crítico=.014)

TRC-D vs TFO: RR=20%, $P=.007$ (límite crítico=.022)



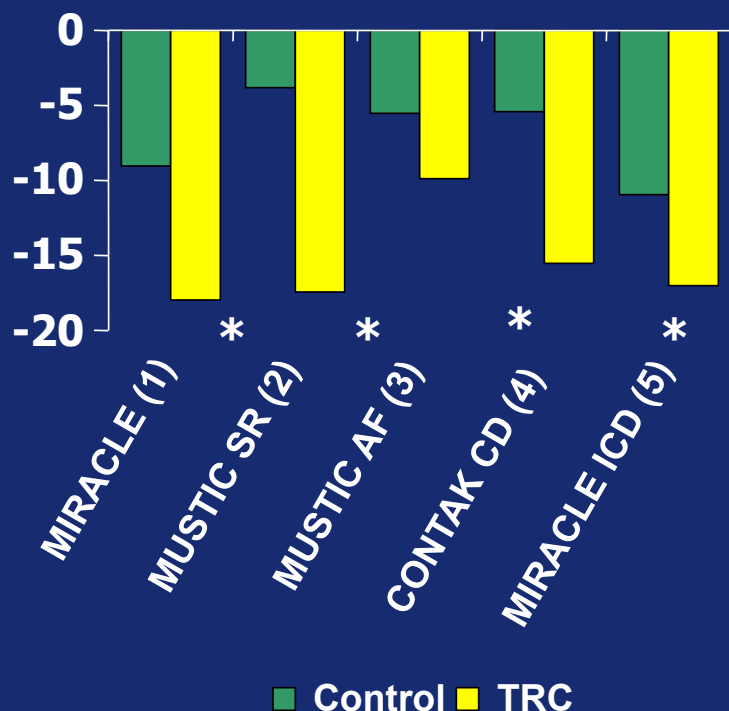
COMPANION:

Objetivo secundario: Mortalidad por todas las causas

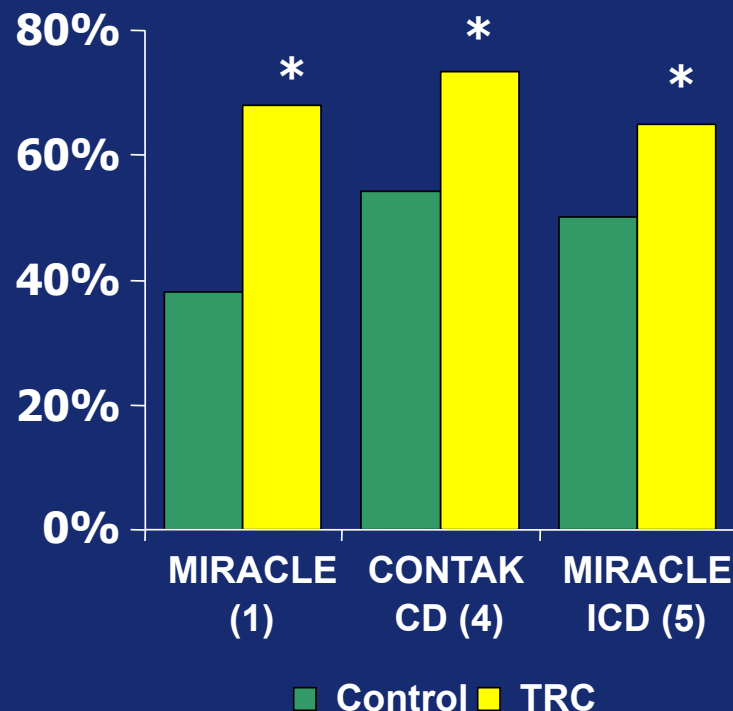


La TRC mejora la calidad de vida y la clase funcional NYHA

Cambio promedio en
puntaje calidad de vida (MLWHF)



NYHA: proporción mejora
1 o más clases



* $P < 0.05$

¹Abraham WT et al. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-1853. ²Cazeau S. *N Engl J Med.* 2001;344:873-80.

³Leclercq C et al. *Eur Heart J.* 2002;23:1780-1787. ⁴<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010012b.pdf>. Accessed August 2, 2002.

⁵Young JB et al. *JAMA.* 2003;289:2685-2694.

Propósito principal: demostrar concordancia de pruebas de ensayos controlados randomizados, de que la TRC mejora la calidad de vida y el estado funcional.

Mensajes clave:

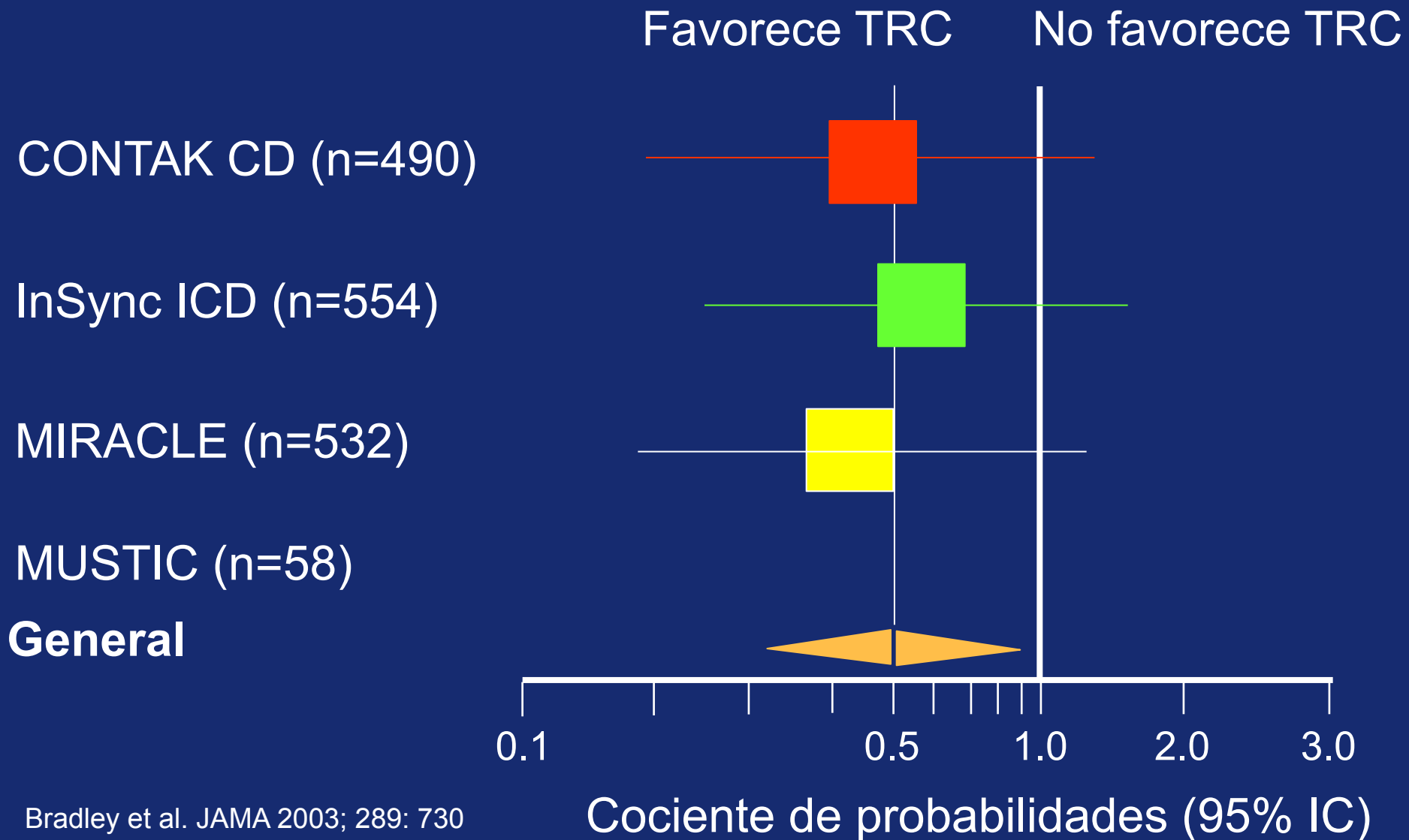
Resultados de estudios ciegos que randomizaron 1.000 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase III/IV con QRS ancho, que demuestran que la TRC mejora dramáticamente la calidad de vida percibida por los pacientes y la evaluación de los clínicos del estado funcional.

Se esperó el llamado efecto placebo. Estos estudios fueron diseñados para evaluar si había un efecto del tratamiento, y todos demostraron consistentemente un efecto positivo.

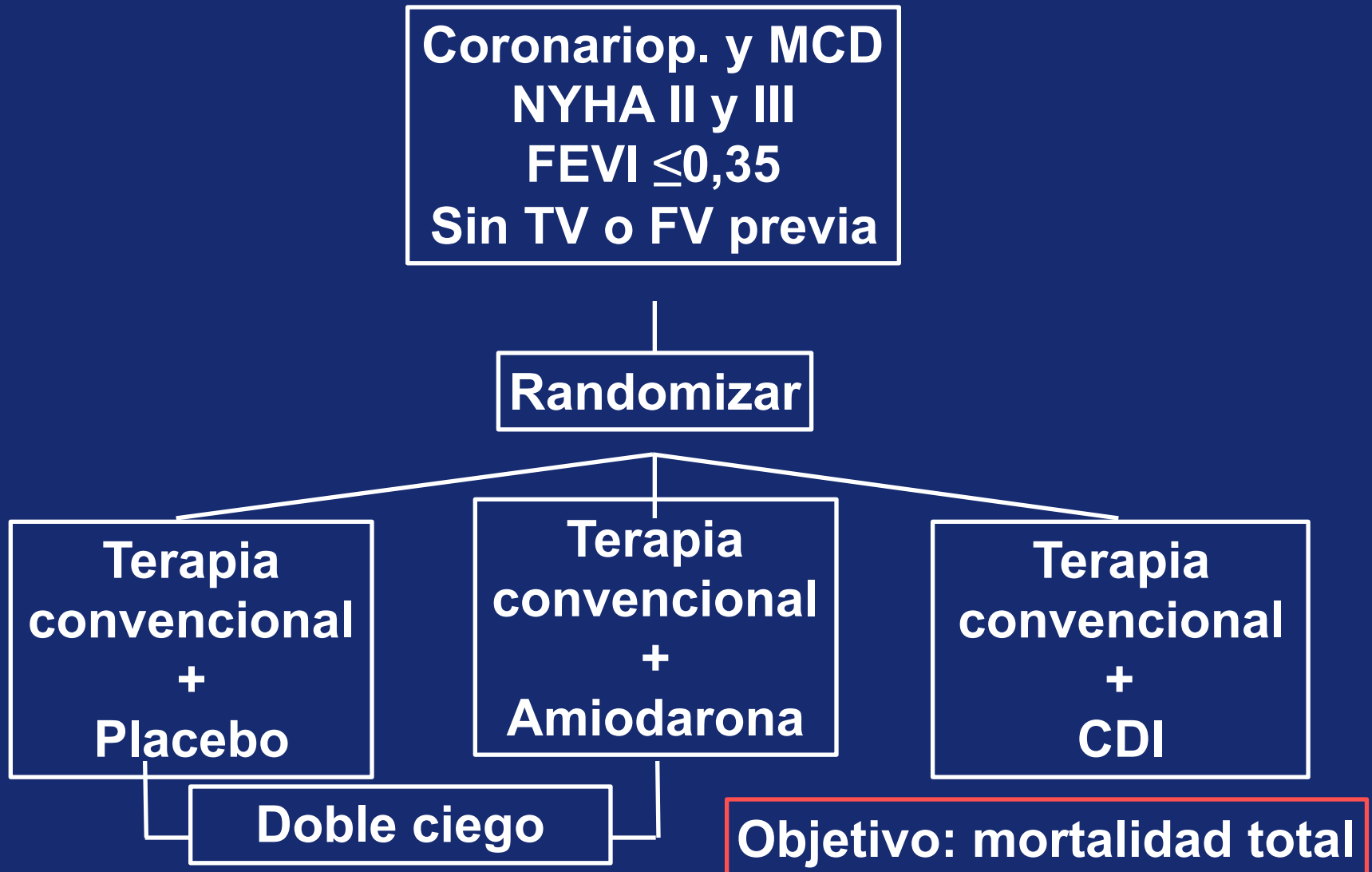
Información adicional:

La diapositiva 13 muestra efecto placebo con drogas también.

Mortalidad por insuficiencia cardíaca en metaanálisis de ensayos con TRC

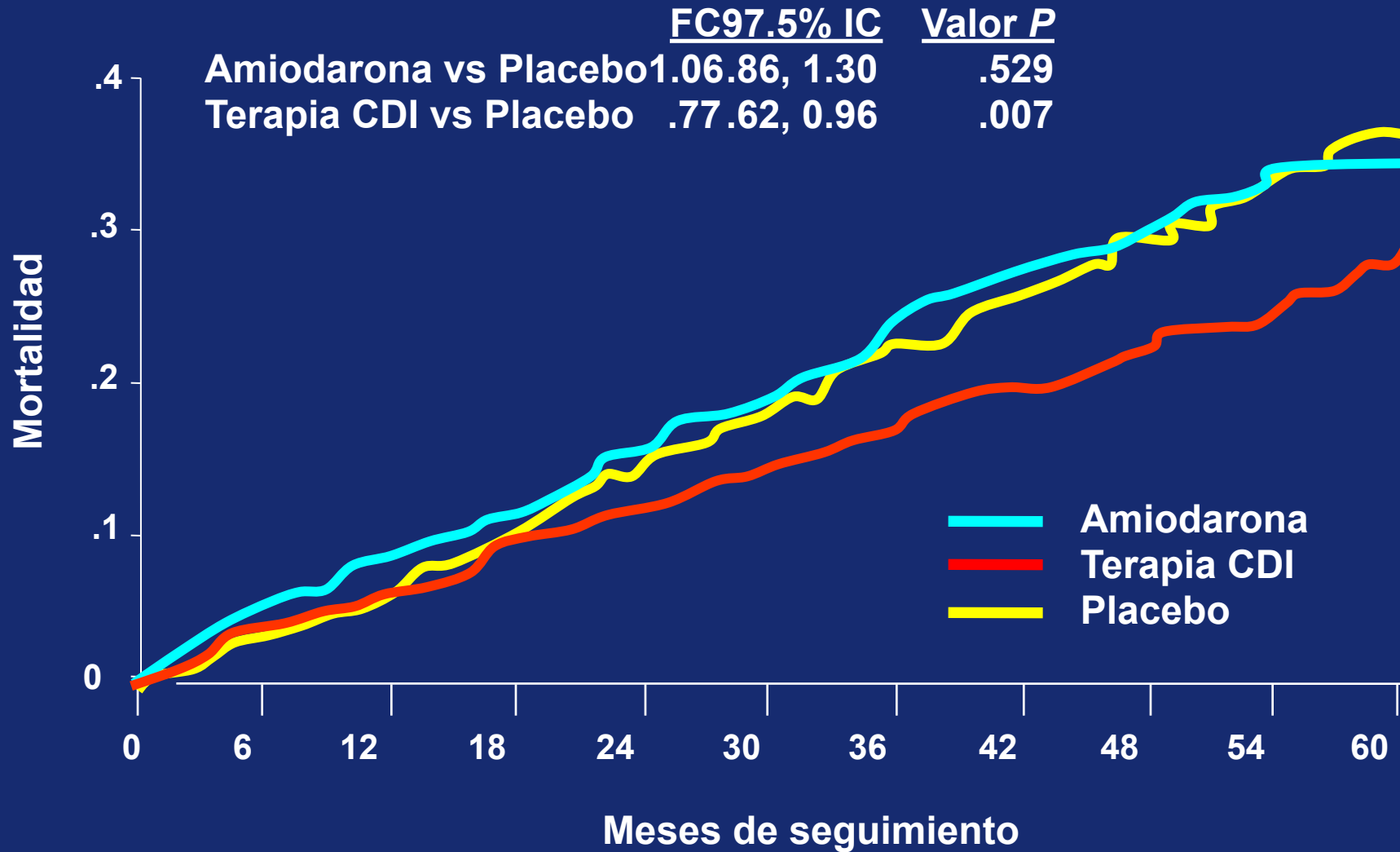


Muerte súbita cardíaca en ensayo de insuficiencia cardíaca: SCD-HeFT



SCD-HeFT

Mortalidad por intención de tratar



CARE-HF

Objetivos

- **Evaluar el efecto sobre la morbilidad y la mortalidad de la adición de TRC a la terapia farmacológica optimizada en pacientes con IC de moderada a severa por DSVI complicado por disincronía cardíaca**
- **Investigar los mecanismos subyacentes, el efecto observado para identificar los marcadores que predicen el éxito o el fracaso de la TRC**

MIRACLE y aproximadamente al mismo tiempo en que se planificaba el ensayo COMPANION. Se había informado sobre dos ensayos importantes hasta ese momento.

El estudio MUSTIC en pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, insuficiencia cardíaca severa, con FEVI baja y $QRS \geq 150$ ms, demostró una mejora en los síntomas y la capacidad de ejercicio, menos internaciones por insuficiencia cardíaca (pero muy pocos eventos), pero no hubo efectos sobre la mortalidad (pero una vez más muy pocos eventos). Un ensayo paralelo en pacientes con FA mostró efectos menos convincentes.

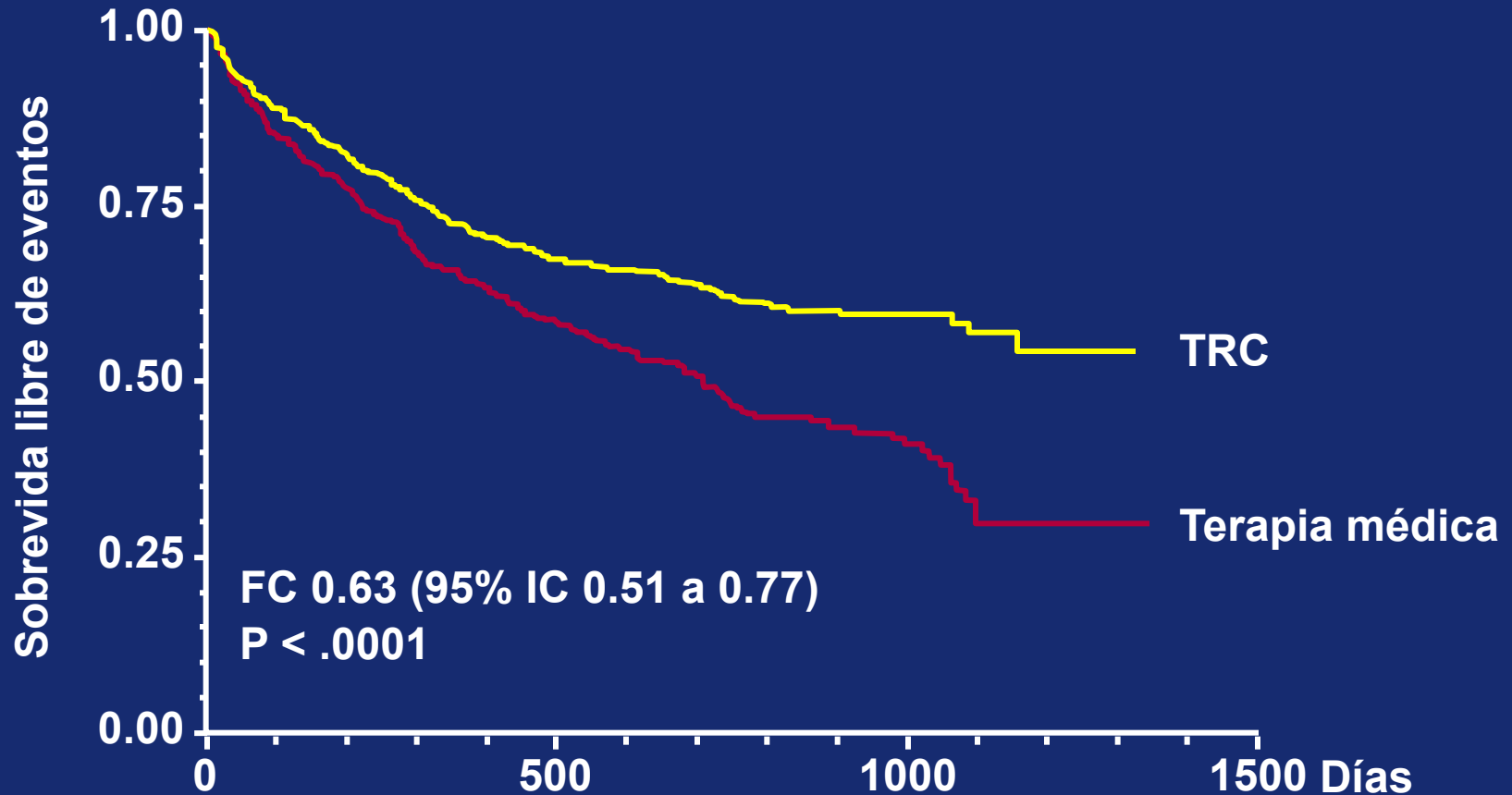
El estudio CONTAK en pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, con FEVI baja y $QRS \geq 120$ ms, mostró tendencias similares pero no significativas. Los pacientes con síntomas más severos parecieron obtener más beneficios.

Por consiguiente, el estudio CARE-HF se propuso descubrir si la TRC podría reducir la morbilidad y la mortalidad en el grupo de pacientes que tenía mayores probabilidades de beneficiarse – pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa, DSVI, ritmo sinusal y QRS prolongado y/o evidencias de imágenes de disincronía cardíaca – cuando se sumaba a la terapia farmacológica optimizada. Como se consideró probable que sólo algunos pacientes se beneficiarían, un objetivo adicional del estudio fue identificar los marcadores de éxito y fracaso para seleccionar los pacientes

CARE-HF

Objetivo primario

(Mortalidad por todas las causas o internación no planificada por evento cardiovascular mayor)



Nº en riesgo

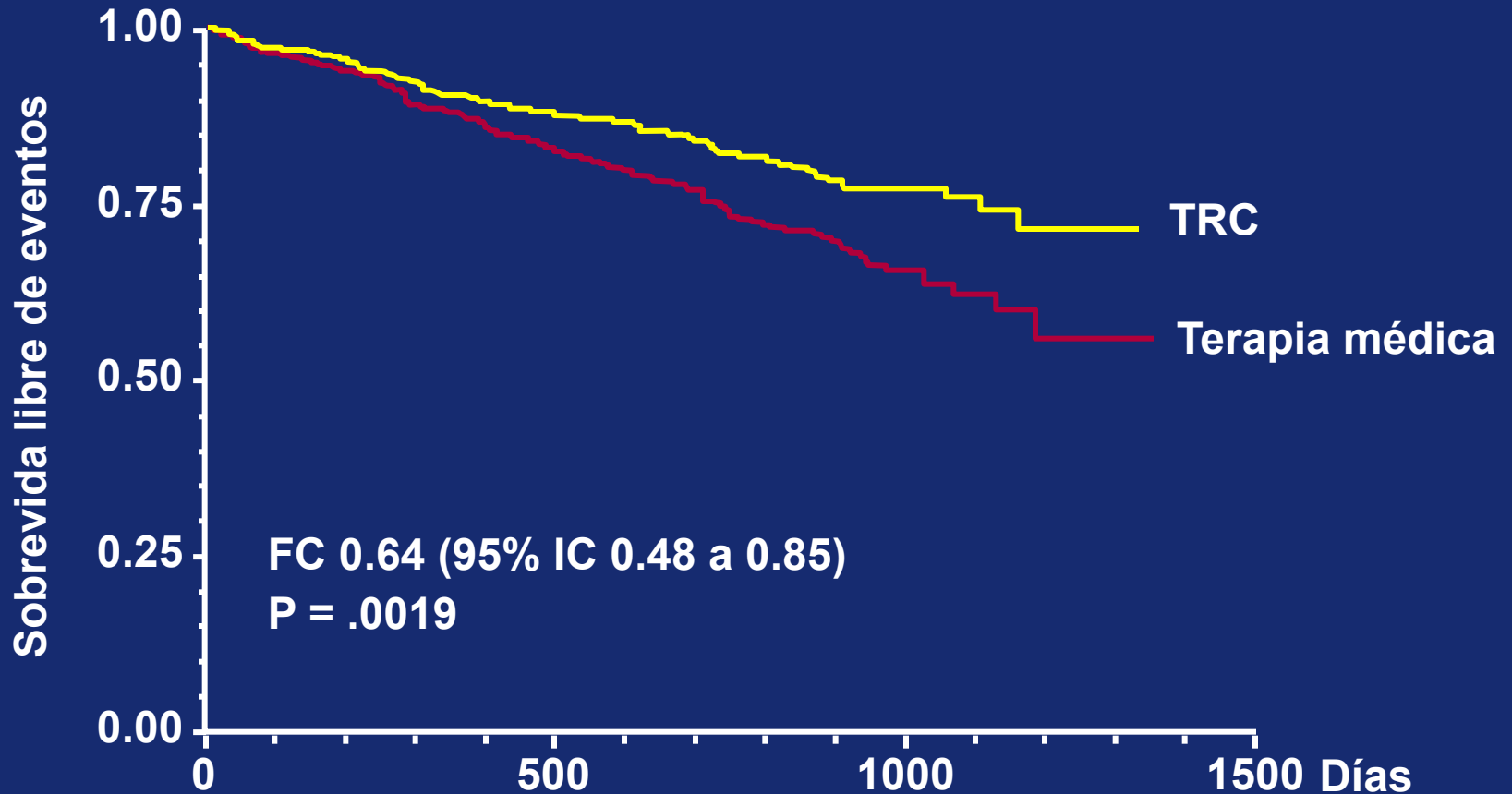
TRC	409	323	273	166	68	7
Terapia médica	404	292	232	118	48	3

No hubo heterogeneidad en efecto en ninguno de los subgrupos especificados.

Especialmente, se observó el beneficio en pacientes mayores, mujeres, pacientes con cardiopatía isquémica, en pacientes sobre y por debajo de FEVI mediana y en pacientes que recibían o no beta bloqueantes y espironolactona (hubo demasiados pocos pacientes que no recibían inhibidores ECA o BRA y por lo tanto, este análisis no se incluyó en el plan de análisis estadístico).

CARE-HF

Mortalidad por todas las causas



Nº en riesgo

TRC	409	376	351	213	89	8
Terapia médica	404	365	321	192	71	5

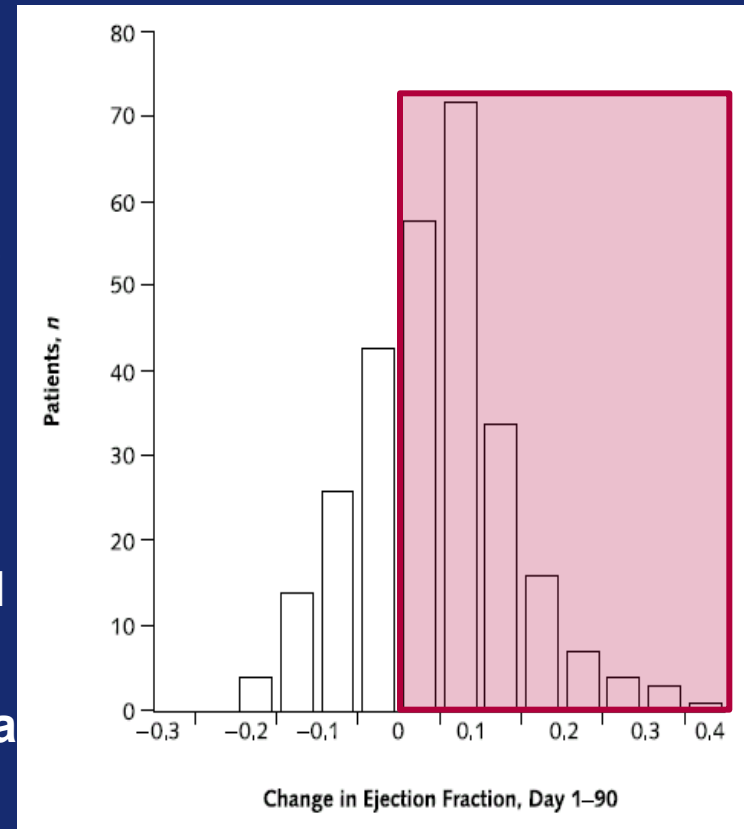
Hubo una reducción llamativa en la mortalidad en el grupo con TRC. La diferencia absoluta entre el control y la TRC fue 10%. Una vez más, no hubo riesgo precoz y las curvas comienzan a separarse dentro de los primeros 6 meses de randomización. Se observó una reducción en las muertes súbitas y las muertes por empeoramiento de insuficiencia cardíaca. Hubo sólo 29 muertes súbitas en el grupo con TRC de 82 pacientes.

Los beneficios de la TRC se suman a aquellos de la terapia farmacológica mencionada antes. La diferencia absoluta en la mortalidad a los 2 años fue 7,1%. Esto se compara con 5,2% con enalapril en el estudio de tratamiento SOLVD y es similar a la diferencia en mortalidad estimada a los dos años entre placebo y bisoprolol en el estudio CIBIS-II o diferencia de 8,8% entre placebo y carvedilol en COPERNICUS (que con el empleo del método de duración de ensayo usado en nuestro ensayo tuvo una duración de alrededor de 15 meses).

La razón de riesgo del efecto de TRC en el CARE-HF (0,64; 95% intervalo de confianza 0,48 a 0,85; $p=0,0019$) fue similar a la de TRC-D en comparación con control en el ensayo COMPANION (0,64, 95% intervalo de confianza, 0,48 a 0,86; $P=0,003$). La diferencia estimada absoluta a los 2 años en el estudio COMPANION entre TRC-D y control fue aproximadamente 8% con TRC y TRC-D con efectos similares en ese estudio.

Recuperación de función del VI post IM

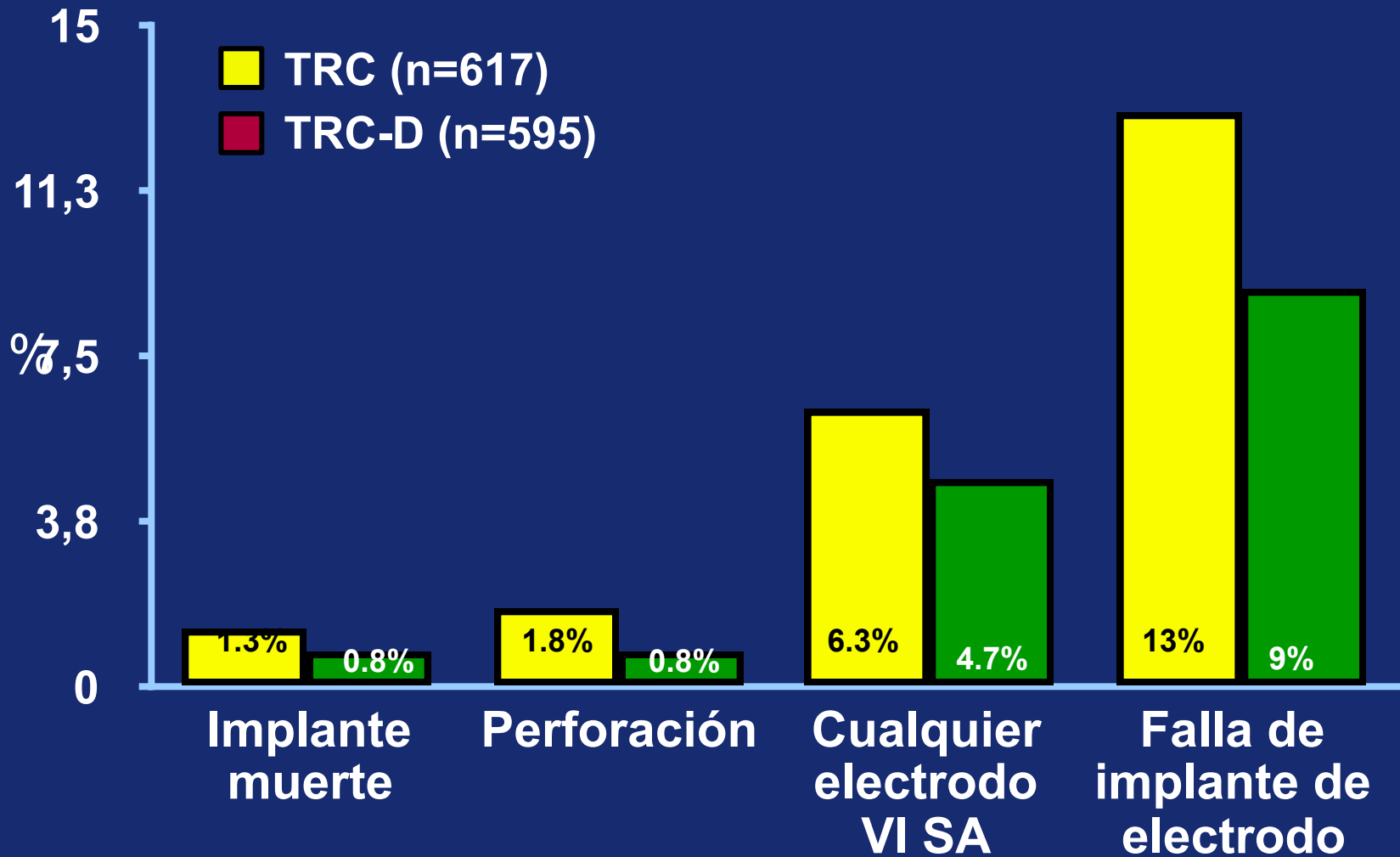
- 261 pacientes en el ensayo HEART (ramipril), todos con terapia de reperfusión
 - Día 1, 9/261 tuvieron función VI normal (FEy $\geq 0,55$, 3,4%)
 - 171/261 (66%) tuvieron mejora en la FEy ($0,05 \pm 0,10$). FEy final $0,57 \pm 0,96$
 - De 252 pacientes con FEy $< 0,55$:
 - 13% recuperación completa al día 14
 - 22% recuperación completa al día 90
 - 36% adicional tuvo recuperación parcial al día 90
- Disfunción precoz que con frecuencia mejora



Razones para falta de respuesta

- **Selección inadecuada de pacientes**
 - Etapa final
 - Sin disincronía
 - Disincronía no corregible
- **Definición demasiado estricta de respuesta**
 - ¿Es la prevención de la progresión de la enfermedad una “respuesta”?
- **Es necesario prestar más atención al tiempo VV y retardos AV**

Resultados y complicaciones de procedimientos en el ensayo COMPANION



Terapia de resincronización cardíaca

Criterios de ingreso de ensayos randomizados

Estudio (n)	NYHA	QRS	FEy	Estado
MIRACLE (524#)	III, IV	≥130	≤ 35%	Publicado
MUSTIC SR (58)	III	>150	≤ 35%	Publicado
MUSTIC AF (43)	III	>200*	≤ 35%	Publicado
PATH CHF (42)	III, IV	≥120	≤ 35%	Publicado
CONTAK CD (581#)	III-IV	≥120	≤ 35%	Publicado
MIRACLE ICD (362^)	III-IV	≥130	≤ 35%	Publicado
PATH CHF II (89)	III, IV	≥120	≤ 35%	Publicado
COMPANION (1520)	III, IV	≥120	≤ 35%	Publicado
CARE HF (800)	III, IV	≥120†	≤ 35%	Publicado
MIRACLE ICD II (186)	II	≥130	≤ 35%	Presentado
PACMAN (328)	III	≥150	≤ 35%	Inclusión completa
VecToR (420)	II-IV	≥140	≤ 35%	Realizando inclusión

From WT Abraham

Terapia de resincronización cardíaca

Criterios de ingreso de ensayos randomizados

Study (n)	NYHA	QRS	EF	Status
MIRACLE (524#)	III, IV	≥130	≤ 35%	Published
MUSTIC SR (58)	III	>150	≤ 35%	Published
MUSTIC AF (43)	III	>200*	≤ 35%	Published
PAT				
CO				
MIR				
PAT				
CO				
CAR				
MIR				
PAC				
VecToR (420)	II-IV	≥140	≤ 35%	Enrolling

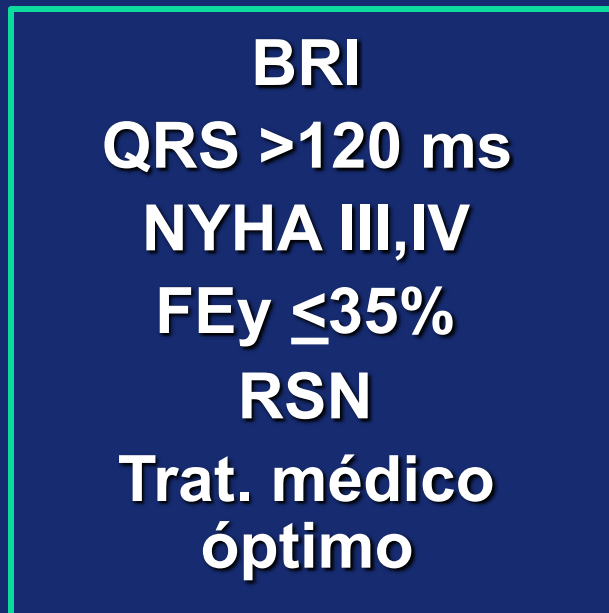
Ningún ensayo
randomizado realizó un
estudio de disincronía
de imágenes

Estudios clínicos randomizados, controlados de TRC completados o en proceso incluyen más de 4.600 pacientes con insuficiencia cardíaca; principalmente NYHA clase III, en ritmo sinusal normal y FEy de 35% o menos.

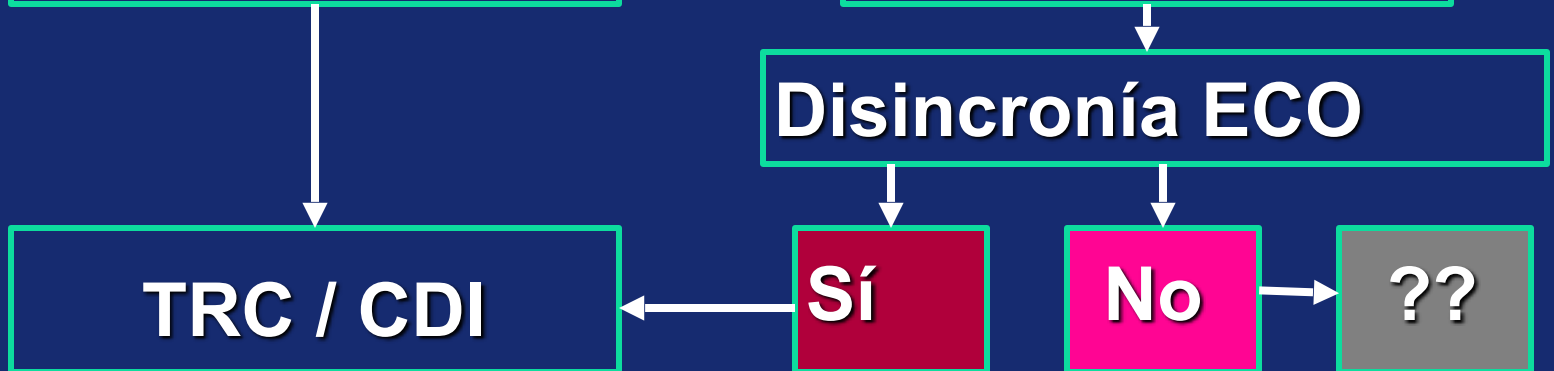
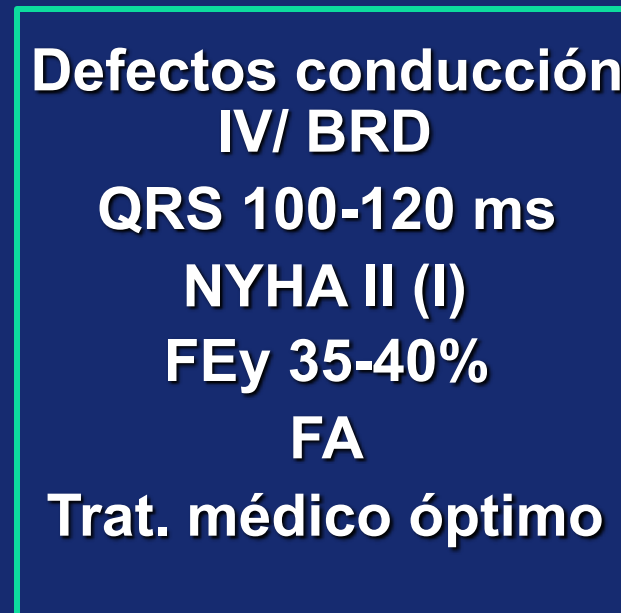
Estudios publicados o presentados hasta la fecha incluyen cerca de 1.300 pacientes.

¿Todos los pacientes con ICC deberían obtener un dispositivo de TRC?

Conjetura directa

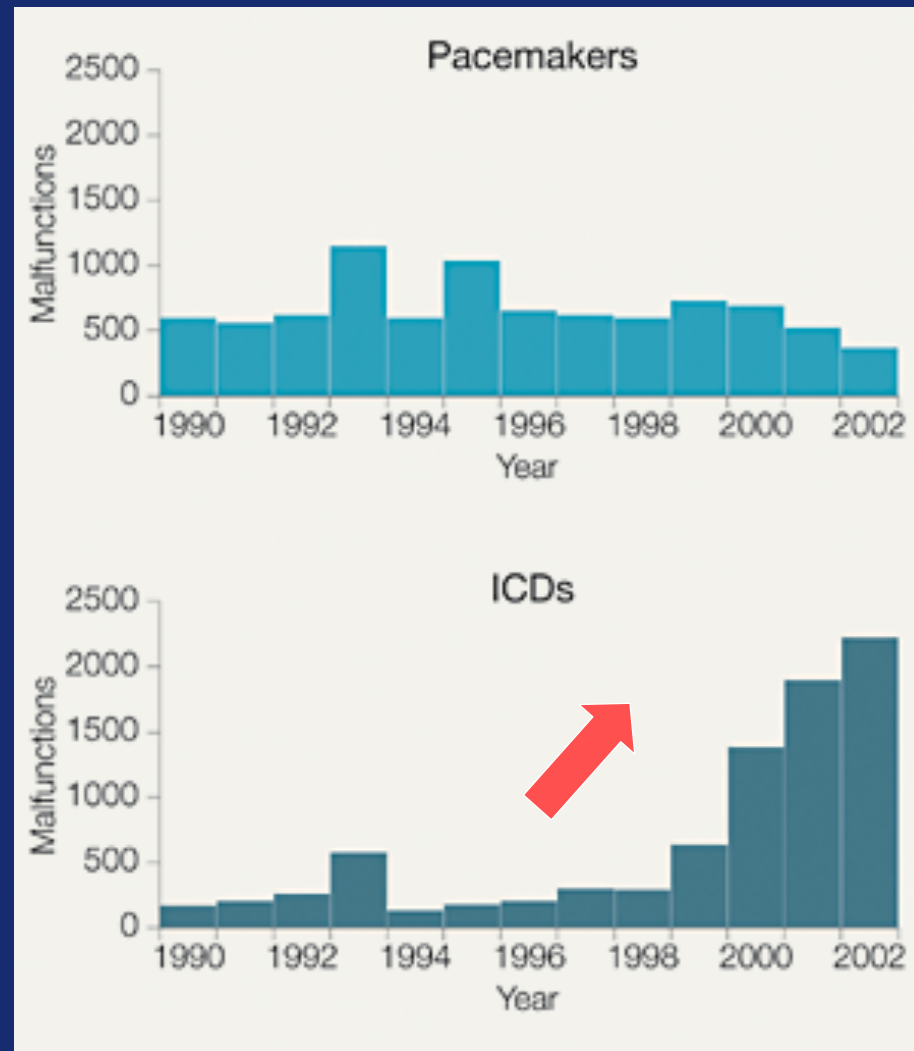


Conjetura arriesgada



Entonces la respuesta no se encuentra aun en si todos los pacientes con ICC deberían obtener un dispositivo de TRC. Se precisan más datos. Los pacientes incluidos en la conjetura directa son sólo un 11% de la población con ICC.

Desperfectos de marcapasos y CDI



Marcapasos n=8834

CDI n=8489

Dispositivos explantados y defectos confirmados.

Maisel WH, et al.

JAMA 2006; 295:1901-1906.

Experiencia multicéntrica con 1.355 CDI con fallas y retirados del mercado

- **Más de 200.000 CDI se implantaron o reemplazaron anualmente en pacientes que están en riesgo de MS.**
- **En 2005 más de 150.000 CDI fueron sujetos a alertas de seguridad o fueron retirados por sus fabricantes.**
- **Un estudio reciente de la *Food and Drug Administration* sugirió que los desperfectos de CDI están aumentando.**
- **El Registro Multicéntrico fue completamente costeado por una beca del *Minneapolis Heart Institute Foundation*, y es patrocinado por los esfuerzos voluntarios de sus participantes.**

Objetivo

- El objetivo del presente estudio fue examinar los modos de falla y tiempos de implante de generadores de pulso CDI contemporáneos que hubieran fallado, o que habían sido reemplazados o retirados por los fabricantes.
- También evaluamos las causas y eventos clínicos adversos mayores asociados con falla y reemplazo de CDI.

Métodos

- 9 centros en EE.UU. y Canadá.
- Informes de fallas ingresaron vía Internet desde 4/99:
 - Fabricante y modelo
 - Fechas de implante y falla
 - Signos de falla y consecuencias clínicas
 - Causas de falla
- Un generador de pulso falla si no funciona según el uso proyectado o la descripción de las especificaciones publicadas por el fabricante. *Un dispositivo que funcionaba normalmente y se reemplazó, se extirpó o abandonó como resultado de que el fabricante lo retirase del mercado, fue una falla.*

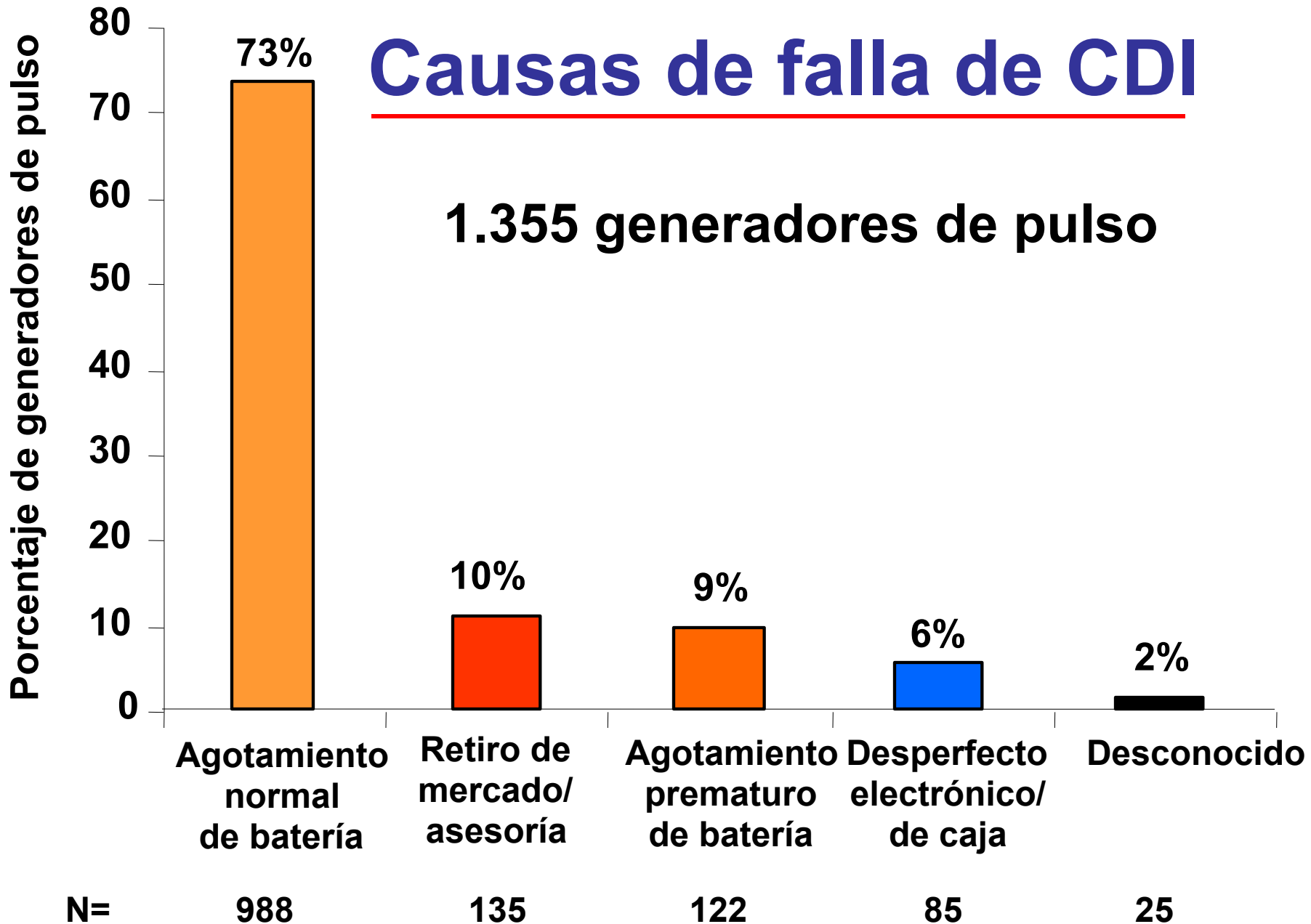
Métodos (2)

- Las categorías de falla de generador de pulso CDI incluyeron:
 - Agotamiento normal de batería (ERI*)
 - Agotamiento prematuro de batería ($ERI^* \leq 3$ años)
 - Desperfectos electrónicos o de la caja
 - Reemplazo por retiro del mercado-asesoría
 - Desconocido
- Las causas de falla se determinaron mediante el centro de informes, en base a evaluaciones clínicas y técnicas e informes de los fabricantes.

*ERI: Elective Replacement Indicator/Indicador de reemplazo electivo

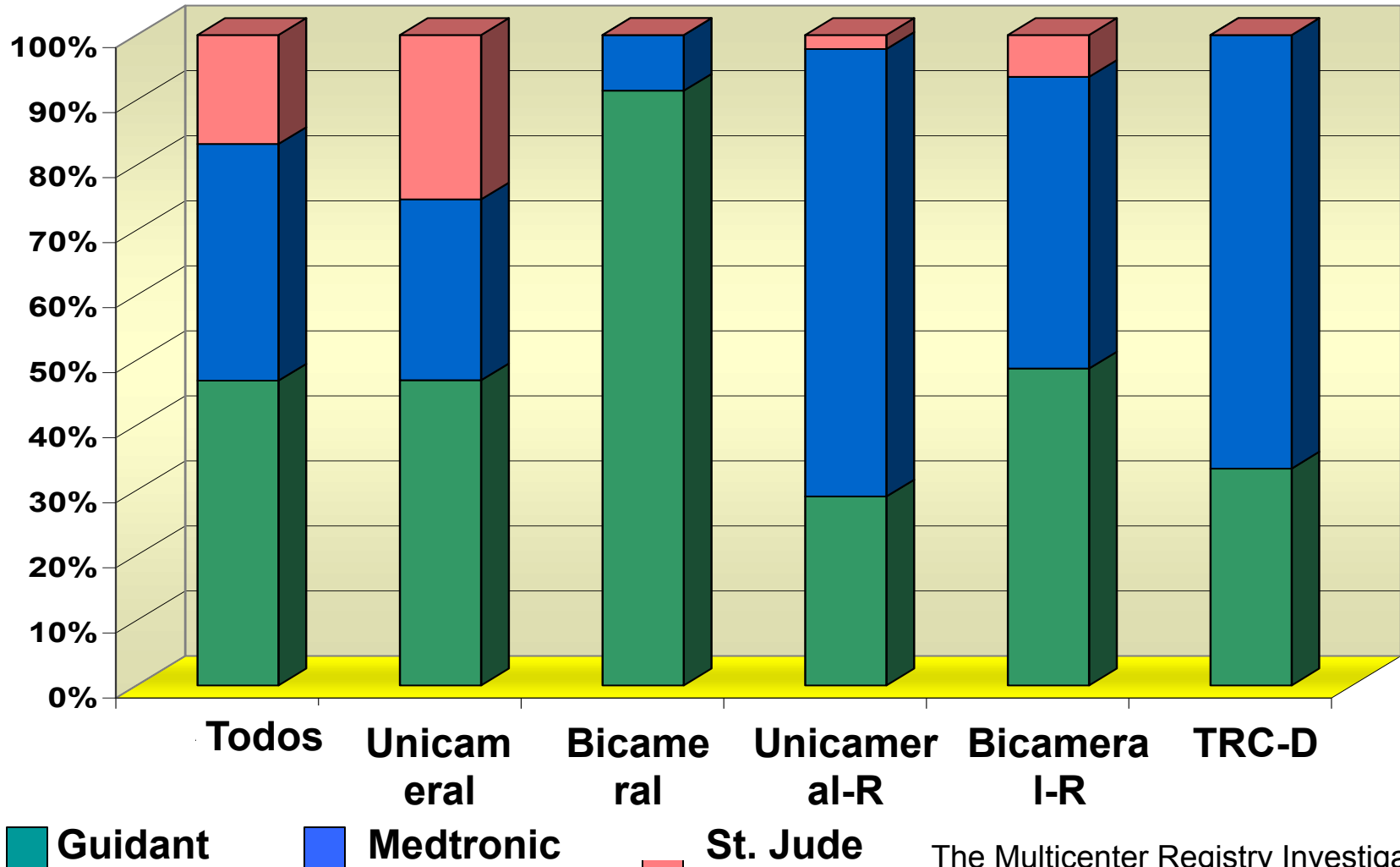
Causas de falla de CDI

1.355 generadores de pulso

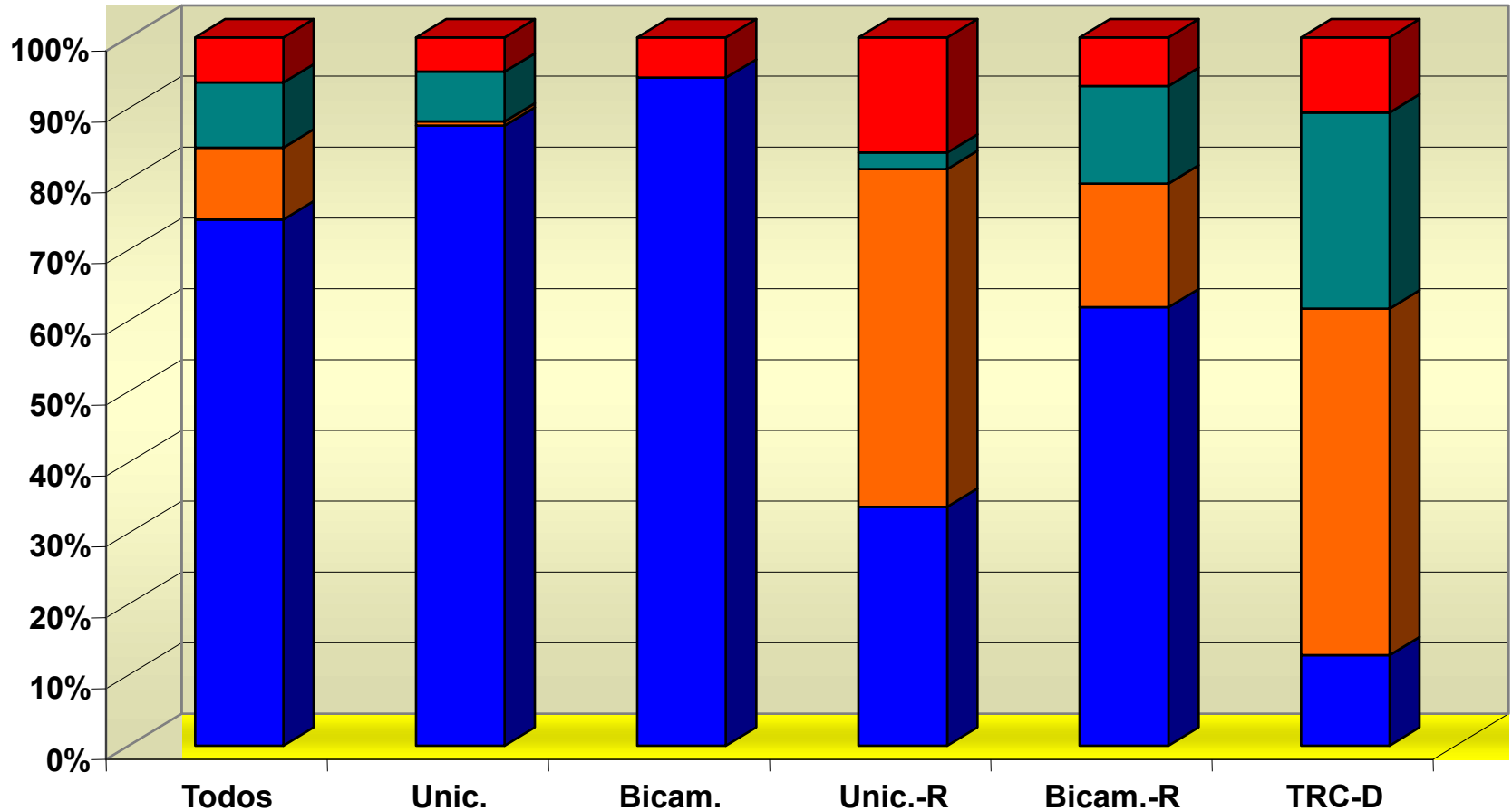


Tipos y fabricantes de CDI

	N=	791	35	93	388	48
% =	100%	58%	3%	7%	29%	4%



Causas de falla por cada tipo de CDI



Agotamiento normal de batería

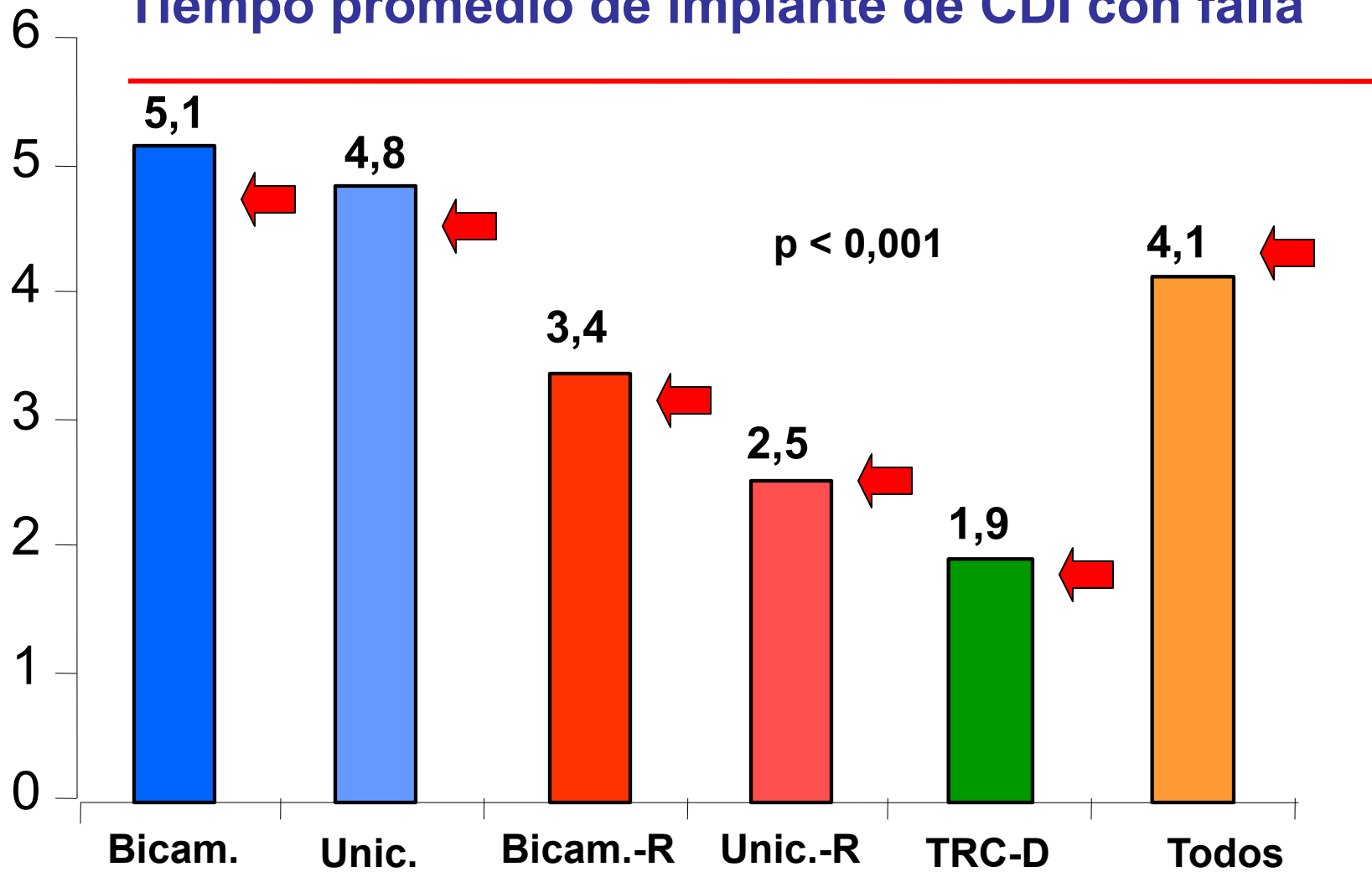
Retiro de mercado

Agotamiento prematuro de batería

Desperfecto electrónico/de caja

Tiempo promedio de implante de CDI con falla

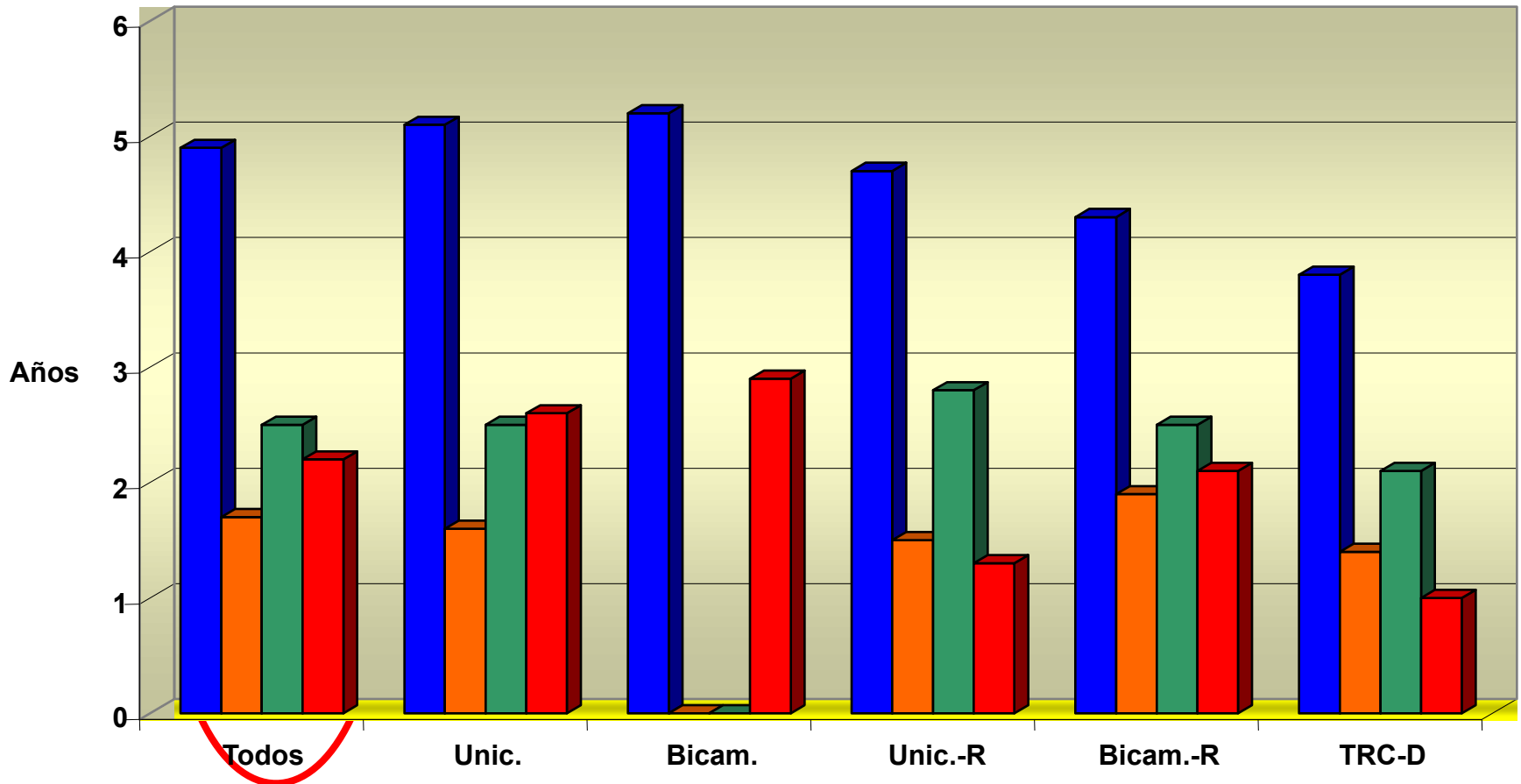
Años



$p < 0,001$

N =	35	791	388	93	48	1.355
% =	3%	58%	29%	7%	4%	100%

Tiempo promedio de implante de CDI con falla según causas de la misma



■ Agotamiento normal de batería

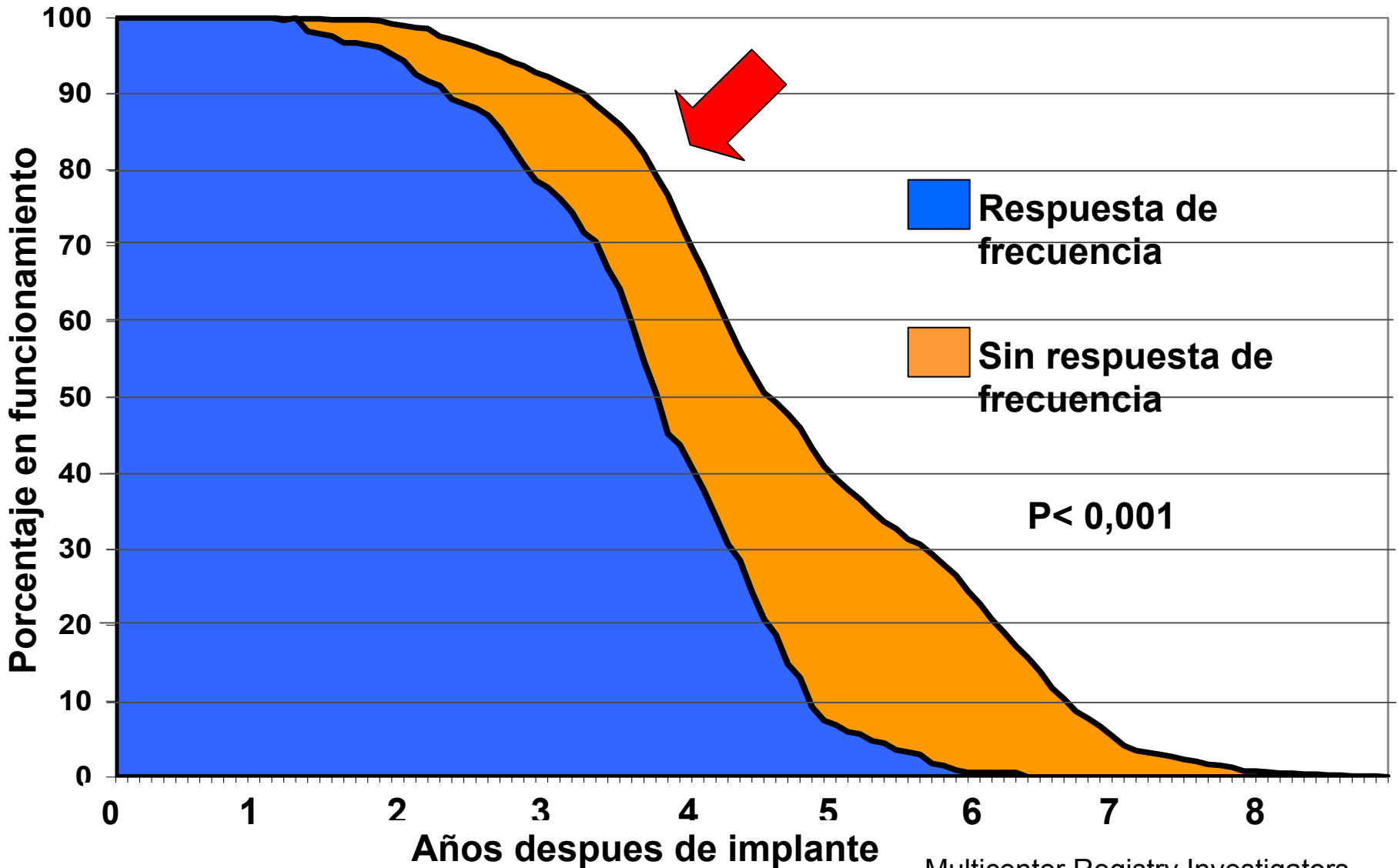
■ Retiro del mercado

■ Agotamiento prematuro de batería

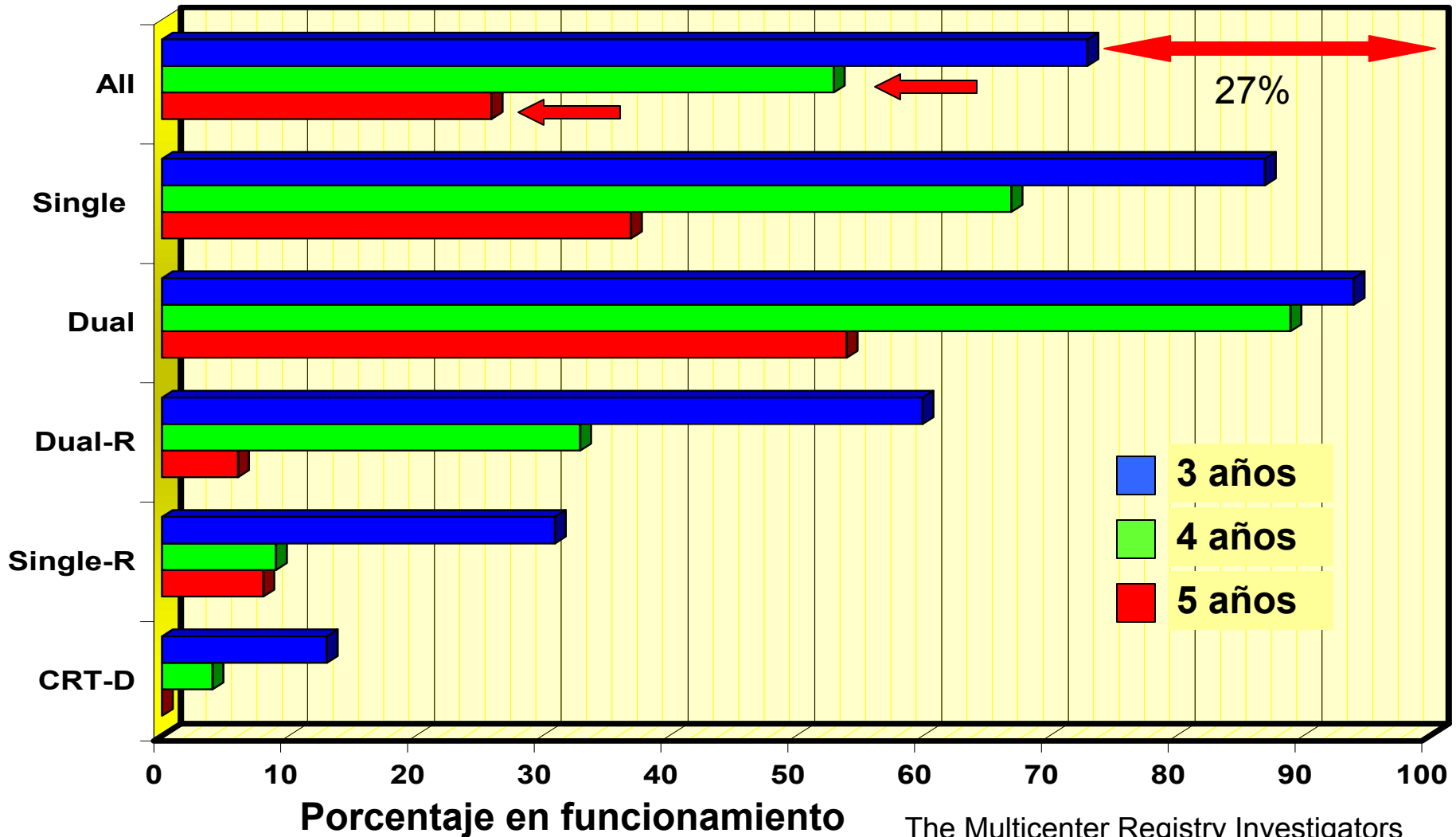
■ Desp. electr. o de caja

The Multicenter Registry Investigators
American College of Cardiology, 2006

CDI con y sin respuesta de frecuencia



Proporción de CDI con falla que funcionaban 3, 4 y 5 años luego del implante



Eventos clínicos adversos mayores

- 20 pacientes tuvieron eventos clínicos adversos mayores.
- 1 paciente murió por cortocircuito durante aplicación de descarga.
- 1 paciente murió por ACV luego de reemplazo de dispositivo con funcionamiento normal retirado del mercado.
- 4 pacientes fueron rescatados cuando sus dispositivos fallaron y no trataron TV/FV durante la prueba del dispositivo.
- 3 pacientes experimentaron síncope por agotamiento de batería (2) y falla de componente electrónico.
- 11 pacientes recibieron descargas inadecuadas causadas por defectos electrónicos y de caja.

Limitaciones

- El tiempo promedio de implante puede subestimar significativamente la longevidad del dispositivo en comparación con datos de sobrevida reales.
- La longevidad del generador de pulso CDI es el resultado de un interjuego complejo entre múltiples componentes de hardware, el electrodo del CDI y las necesidades individuales del paciente de terapia, requerimientos de energía para estimulación y desfibrilación, e información diagnóstica, incluyendo electrogramas. No evaluamos todas estas variables.

Conclusiones

- En base a este análisis de CDI con falla, el rendimiento de los CDI, especialmente aquellos que ofrecen capacidades avanzadas de estimulación, ha sido negativamente afectado por agotamiento precoz de baterías, falla electrónica o de caja y retiro del mercado.
- Un registro nacional integral e independiente es necesario para calcular con precisión la longevidad del CDI y determinar la incidencia de modos de falla inesperada y eventos clínicos adversos.

**Complicaciones asociadas con reemplazo de CDI en respuesta a asesoría:
Grupo de Trabajo sobre Asesoría de Dispositivos de la Sociedad Canadiense de Ritmo Cardíaco**

- **17 centros, 2915 dispositivos retirados del mercado**
 - **533 (18,3%) reemplazados**
 - **66% prevención primaria**
- **Complicaciones en 43 pts (8,1%)**
 - **Complicaciones mayores que requieren reoperación: 31 pts (5,8%)**
 - **Muerte: 2 pts**
 - **Complicaciones menores: 12 pts (2,3%)**
 - **De dispositivos explantados, 3 (0,1%) tuvieron desperfectos (agotamiento precoz de batería), ninguno con consecuencias clínicas.**

Indicaciones de terapia CDI

Clase I

- Paro cardíaco por FV o TV no por causa reversible o transitoria
- TV sostenida espontánea en asociación con cardiopatía estructural
- Síncope de origen indeterminado con TV o FV clínicamente relevante, hemodinámicamente significativa y sostenida, inducida en EEF cuando la terapia farmacológica no es efectiva, no se tolera o no es elegida
- TV no sostenida en pacientes con coronariopatía, IM previo, disfunción del VI y FV inducible o TV sostenida en EEF que no puede suprimirse mediante droga antiarrítmica clase I.

Clase II

- Pacientes con FEVI \leq .30, al menos 1 mes post IM y al menos 3 meses post cirugía de revascularización coronaria

1. Incluso si condiciones que causan complicaciones o comorbilidades eliminan el EEF como opción para el diagnóstico definitivo, los pacientes con historia de sospecha de FV están en un alto riesgo de muerte súbita cardíaca y deberían ser considerados para terapia CDI.
2. Varios estudios retrospectivos evaluaron el impacto de los CDI en pacientes incluidos en listas de espera para trasplante cardíaco. El tiempo promedio hasta el trasplante varió entre 4 a 6,7 meses. En un estudio, las tasas de MSC en el grupo con CDI luego de 12 meses fue 9,1% versus 34,7% en el grupo con tratamiento antiarrítmico y 16% en el grupo sin tratamiento. Los resultados de otros estudios fueron similares.
3. La miocardiopatía hipertrófica y el síndrome de QT prolongado son condiciones potencialmente fatales que con frecuencia se presentan con taquiarritmias ventriculares malignas. Se ha demostrado que la terapia con CDI prolonga la vida en estos pacientes al reducir la mortalidad por arritmias.

Indicaciones para terapia de resincronización

Clase II

2. Insuficiencia cardíaca refractaria, NYHA clase III o IV a pesar de terapia médica óptima
3. Miocardiopatía isquémica o no isquémica con
 3. QRS ≥ 130 ms
 4. FEVI $\leq 0,35$

Resumen

- **Múltiples ensayos controlados randomizados han demostrado que la TRC:**
 - **Es segura y si se tolera bien, mejora la calidad de vida, la clase funcional y la capacidad de ejercicio.**
 - **Mejora la estructura y la función cardíacas.**
 - **Reduce internaciones y mortalidad con o sin respaldo de CDI.**
- **Se necesitan estudios para estratificar el riesgo, identificar posibles pacientes que responderán y nuevos grupos que pueden beneficiarse con la TRC.**
- **Hay que reconocer los problemas de confiabilidad/asesoría y se necesitan guías para el tratamiento.**