

Lecciones del ensayo DEFINITE

Kenneth A. Ellenbogen, M.D.⁺ y Alan Kadish, M.D.[^]

De ⁺ Division of Cardiology and the Department of Medicine, Virginia Commonwealth

University School of Medicine, Richmond, Virginia y [^] Clinical Trials Unit, Bluhm

Cardiovascular Institute, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Datos de contacto:

Kenneth A. Ellenbogen, M.D.

Medical College of Virginia

Post Office Box 980053

Richmond, Virginia 23298-0053

kellenbogen@pol.net O kaellenb@vcu.edu

Tel: 804-828-7565

Fax: 804-828-6082

El *Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*¹ (DEFINITE) fue un ensayo prospectivo, randomizado y multicéntrico de terapia con CDI en 458 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica¹. El ensayo se diseñó en base a la premisa de que: los pacientes con miocardiopatía no isquémica se encuentran en riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca y estudios previos que examinan el papel de la terapia CDI en estos pacientes no demostraron un beneficio definitivo. El propósito primario de este ensayo fue por lo tanto, determinar si el CDI tiene un papel como terapia de prevención primaria en este grupo de pacientes.

Universo de pacientes

Los criterios de inclusión fueron cualquier paciente con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor al 36%, historia de insuficiencia cardíaca sintomática, presencia de miocardiopatía no isquémica y presencia de episodio de taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo Holter (3-15 latidos a una frecuencia de > 120 latidos/minuto o un promedio de >10 extrasístoles ventriculares/hora). Los criterios de exclusión incluyeron síntomas NYHA clase IC o coronariopatía significativa confirmada en angiografía responsable de miocardiopatía. Los criterios de exclusión adicionales consistieron en presencia de marcapasos permanente, prueba electrofisiológica en los tres meses previos a la inclusión en el estudio, miocarditis aguda, cardiopatía congénita, miocardiopatía familiar asociada con muerte súbita cardíaca y trasplante inminente de corazón.

Un total de 229 pacientes se randomizaron a terapia médica sola. Los otros 229 pacientes se randomizaron a terapia médica más CDI unicameral. La terapia médica consistió en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el 85%, beta bloqueantes en el 85% (carvedilol en el 57%, metoprolol en el 22% y otros beta bloqueantes en el 5%), diuréticos en el 87%, amiodarona en el 5%, digoxina en el 42% y nitratos en el 11%. Las dosis de estos medicamentos se ajustaron a las recomendadas para pacientes con insuficiencia cardíaca o las mayores dosis toleradas. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio fue 21%

¹ Desfibriladores en Evaluación de Tratamiento de Miocardiopatía no Isquémica.

(rango: 7-35%) y el intervalo QRS promedio fue 115,1 ms (rango: 78-196 ms). El 23% de los pacientes tenía historia de diabetes mellitus y el 24,5% tuvo historia de fibrilación auricular. La duración promedio de insuficiencia cardíaca fue 2,83 años (rango: 0,0-38,5 años). Hubo insuficiencia cardíaca NYHA clase II en el 57,4% de pacientes y el 21% presentó síntomas NYHA clase I o III. La distancia promedio recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos fue 319,4 metros. Las características clínicas fueron similares en ambos grupos, excepto por duración ligeramente aumentada de insuficiencia cardíaca (0,88 años) en el grupo de terapia estándar ($p=0,04$).

Diseño del estudio

Los pacientes se asignaron al azar a uno de los grupos del estudio. No hubo diferencias significativas en los universos de pacientes. Los CDI se programaron en estimulación VVI de respaldo a una frecuencia de 40 lpm y a terapia de taquicardia en un solo sitio para todas las arritmias de más de 180 lpm. Todos los pacientes fueron seguidos por intervalos de tres meses. Los pacientes se cruzaron de terapia médica estándar a terapia con CDI si presentaban paro cardíaco o episodio inexplicable de síncope que se consideraba se debía a evento arrítmico. La causa de muerte fue determinada por un comité de eventos. El ensayo fue monitoreado por un comité separado de datos y seguridad. El proceso ciego incluyó la eliminación de cualquier información de notas de progreso y pruebas de laboratorio que pudieran indicar si el paciente tenía CDI. El seguimiento promedio fue $29,0 \pm 14,4$ meses.

Lecciones aprendidas

Lección N° 1: El CDI evita la muerte arrítmica y probablemente la mortalidad general

- 1. El riesgo de muerte súbita por arritmias se redujo en forma estadísticamente significativa con terapia CDI.**
- 2. El riesgo de muerte por cualquier causa se redujo en forma estadísticamente significativa limítrofe con terapia CDI.**

En este ensayo hubo un total de 68 muertes: 28 en el grupo con CDI en comparación con 40 en el grupo de terapia estándar (razón de riesgo: 0,65; 95% intervalo de confianza, 0,40-1,06; $p=0,08$ por prueba de log rango). La tasa de mortalidad de muertes por cualquier causa fue 6,2% en el grupo con terapia estándar y 2,6% en el grupo con terapia con CDI en un año; a los dos años fue 14,1% en el grupo con terapia estándar y 7,9% en el grupo con CDI. Hubo 17 muertes súbitas por arritmia: 3 en el grupo con CDI, en comparación con 14 en el grupo de terapia estándar (razón de riesgo, 0,20; 95% intervalo de confianza, 0,06-0,17; $p=0,0006$).

Hubo dos pacientes que rechazaron el implante de CDI luego del consentimiento informado y la randomización. No hubo muertes relacionadas con el procedimiento. Trece pacientes recibieron mejoras en el CDI durante el seguimiento: 2 fueron cambiados a CDI bicameral por disfunción del nodo sinusal y 11 a CDI biventricular (TRC: terapia de resincronización cardíaca) por insuficiencia cardíaca congestiva. De los 229 pacientes randomizados a terapia médica, 23 recibieron CDI durante el seguimiento por síncope o insuficiencia cardíaca con duración QRS prolongada. Un análisis basado en el tratamiento realmente recibido demostró hallazgos casi idénticos.

De las 68 muertes, 26 se clasificaron como no cardíacas, 10 se debieron a cáncer, 5 a ACV y 1 respectivamente a sobredosis de droga, suicidio, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Cuatro muertes no pudieron caracterizarse definitivamente. Veinte de las 68 muertes se debieron a insuficiencia cardíaca, 11 en el grupo con terapia médica estándar y 9 en el grupo con CDI.

Lección N° 2: El beneficio es similar en pacientes con miocardiopatía diagnosticada recientemente vs. pacientes con miocardiopatía de mayor duración

Este subestudio analizó el efecto de la duración de miocardiopatía en relación con riesgo de muerte súbita cardíaca. Éste es un estudio retrospectivo que se enfocó en los datos del ensayo DEFINITE y dividió los grupos en pacientes que habían sido diagnosticados recientemente con miocardiopatía (≤ 3 meses y ≤ 9 meses) y los comparó con pacientes con duraciones mayores de

miocardiopatía. Hubo diferencias significativas en los subgrupos de pacientes, con respecto a raza, duración de QRS, clasificación funcional NYHA y presencia de diabetes². Los pacientes con una mayor duración de miocardiopatía tuvieron duraciones QRS más prolongadas, clase NYHA más grave y una mayor prevalencia de diabetes mellitus.

La supervivencia general fue similar en pacientes cuando se seleccionó un punto de corte de 3 o 9 meses (Figuras 1 y 2). El grupo con CDI se asoció con un riesgo reducido de muerte para pacientes que habían sido recientemente diagnosticados en menos de 3 meses (razón de riesgo 0,37; 95% intervalo de confianza: 0,14-0,998; $p=0,049$) y la diferencia a los nueve meses fue significativa en forma limítrofe (razón de riesgo: 0,48; 95% intervalo de confianza: 0,23-1,023; $p=0,058$). La inserción de CDI no se relacionó significativamente con la sobrevida para los pacientes que habían sido diagnosticados con miocardiopatía por períodos más prolongados de tiempo. Es importante destacar que a pesar del hecho de que la asignación a tratamiento se relacionara significativamente con una sobrevida mejorada en pacientes con menor duración de miocardiopatía, la asociación de asignación de tratamiento con el resultado no fue diferente en los grupos de pacientes, como lo indicaron los términos no significativos de interacción entre los valores de corte de tres y nueve meses. En otras palabras, las diferencias relativas en la sobrevida entre grupos de pacientes diagnosticados recientemente y remotamente con miocardiopatía no fueron significativas. El ajuste de los covariados no alteró sustancialmente los hallazgos del modelo no ajustado. También vale la pena destacar que las curvas de sobrevida entre el grupo de CDI y el grupo tratado médicamente siguieron divergiendo durante todo el período de seguimiento.

Estos resultados son similares a los de Makati y cols., que revisaron su base de datos de 131 pacientes con CDI implantado en el contexto de miocardiopatía dilatada no isquémica y categorizaron a los pacientes en aquellos con síntomas de duración > 9 meses y duración < 9 meses³. No se encontraron diferencias en la ocurrencia de arritmias ventriculares tratadas con CDI entre los dos grupos ($p=0,49$) o arritmias ventriculares malignas tratadas con CDI ($p=0,16$). El ensayo SCD-HeFT tampoco encontró una base para la exclusión de pacientes de terapia con CDI en el tiempo desde el diagnóstico de miocardiopatía no isquémica de corta duración⁴.

Resulta importante indicar que este análisis fue retrospectivo y post hoc, y el DEFINITE no tuvo los recursos para evaluar el efecto del tiempo de diagnóstico en la sobrevida relacionada con CDI. No obstante, estos resultados *no* respaldan la decisión de cobertura nacional de CMS que excluye la cobertura de terapia con CDI en pacientes con duración de miocardiopatía no isquémica de menos de 3-9 meses.

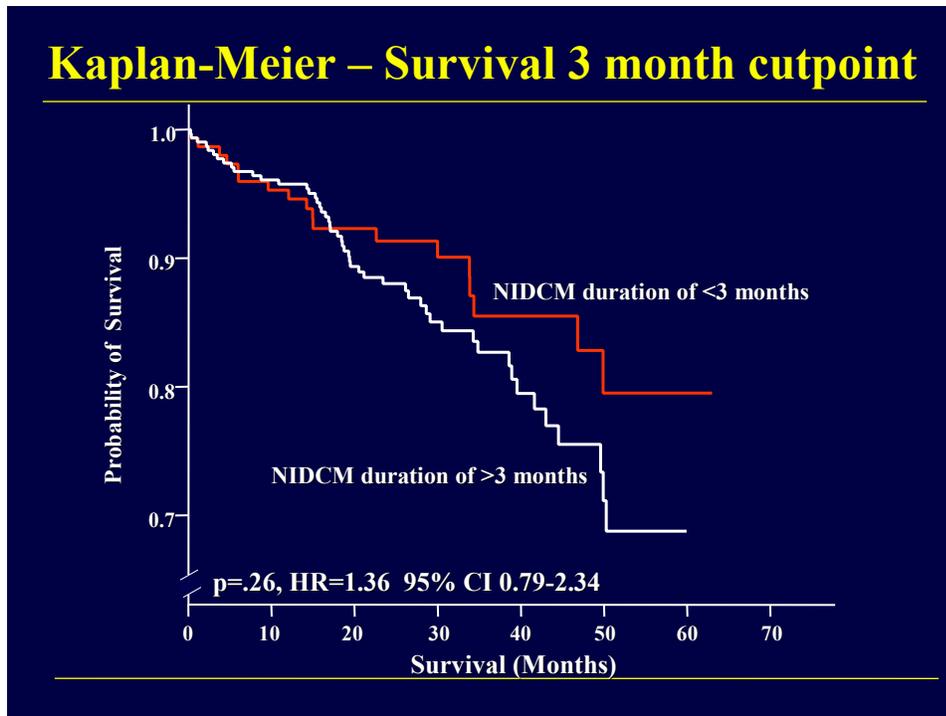


Figura 1: Sobrevida general con valor de corte de 3 meses para la duración de miocardiopatía mediante análisis de Kaplan-Meier para la probabilidad de sobrevida.

Kaplan-Meier – Survival 9 month cutpoint

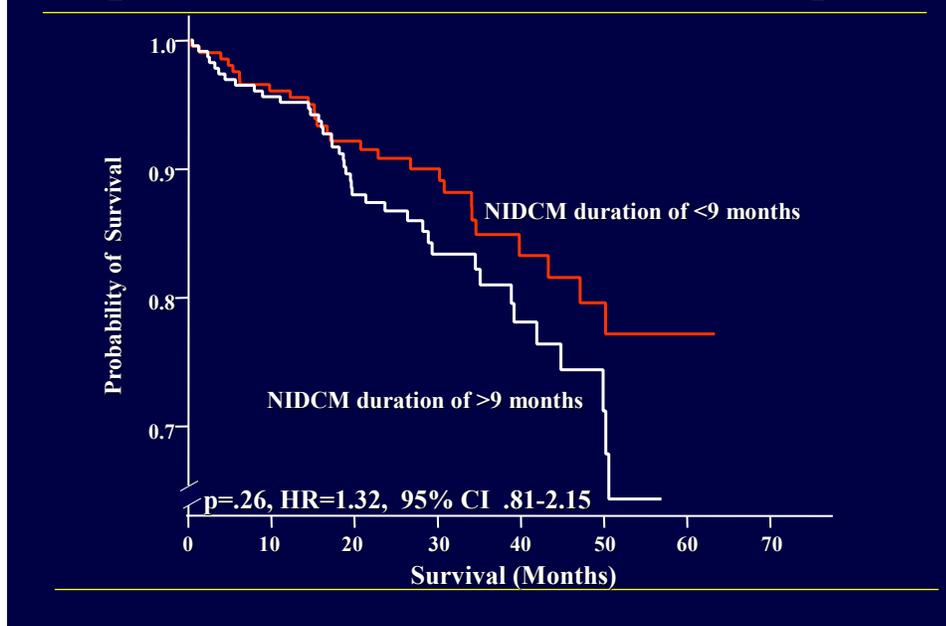


Figura 2: Sobrevida general con valor de corte de 9 meses para la duración de miocardiopatía mediante análisis de Kaplan-Meier para la probabilidad de sobrevida.

Lección N° 3: Las descargas *NO* son substitutos de muerte súbita cardíaca

En este análisis retrospectivo, los investigadores trataron de responder la pregunta de si las descargas de CDI podrían servir como un substituto para la muerte súbita cardíaca. Ésta es una pregunta especialmente importante, puesto que muchos estudios de pacientes con CDI han tratado las descargas "apropiadas" o descargas para taquicardia ventricular rápida como equivalentes de episodio de muerte súbita cardíaca abortada. Sería más fácil y más rápido realizar estudios de terapia con CDI cuyo objetivo primario fuera una terapia CDI adecuada, antes que efectuar un estudio más prolongado y extenso cuyo objetivo primario fuera la mortalidad. Este tema tiene importantes implicancias para los ensayos clínicos futuros de terapia con CDI⁵.

Los autores analizaron todas las descargas y las clasificaron como "adecuadas" o "inadecuadas" y luego las clasificaron aun más como causadas por taquicardia ventricular

monomórfica, taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular. En este estudio se analizaron datos para dos objetivos primarios diferentes⁶. En el primer análisis, el objetivo primario fue la muerte súbita arrítmica o resucitación de muerte súbita cardíaca en el grupo con tratamiento con terapia médica estándar. En el grupo con CDI, los objetivos primarios fueron descarga adecuada o muerte súbita arrítmica. También se analizaron datos para el objetivo primario en el grupo con terapia médica estándar para síncope más muerte súbita cardíaca resucitada más muerte súbita arrítmica en comparación con descarga o síncope o muerte súbita arrítmica en el brazo con CDI. Sólo el evento más precoz se tomó en cuenta, y se censuró a los pacientes luego de que alcanzaron un objetivo. Por ejemplo, si un paciente experimentó en orden cronológico síncope seguido por muerte súbita, se lo censuró de otros análisis luego del primer evento, porque teóricamente podría ser fatal. Los 26 pacientes que fueron cruzados de terapia médica estándar al grupo con CDI fueron censurados en el momento en que fueron cruzados.

Un total de 33 pacientes recibió 70 descargas adecuadas y 47 pacientes recibieron 86 descargas inadecuadas. Doce pacientes recibieron 18 descargas que no pudieron clasificarse en forma confiable como adecuadas o inadecuadas. De las 70 descargas que fueron clasificadas por un comité separado como adecuadas, 37 fueron por taquicardia ventricular monomórfica, 13 por taquicardia ventricular polimórfica y 19 por fibrilación ventricular. Un episodio no pudo clasificarse definitivamente como monomórfico o polimórfico. La longitud de ciclo promedio para la taquicardia ventricular monomórfica fue 272 ± 9 ms, para la taquicardia ventricular monomórfica fue 211 ± 11 ms, y para la fibrilación ventricular fue 183 ± 14 ms. De las 86 descargas inadecuadas, 46 se debieron a fibrilación auricular y 31 a taquicardia supraventricular, y en 9 episodios no se pudo hacer un diagnóstico definitivo de arritmia.

El mensaje más importante de este estudio es el siguiente: la cantidad de eventos totales en cada grupo fue similar cuando comparamos síncope MÁS muerte súbita cardíaca MÁS muerte súbita cardíaca resucitada en el grupo con terapia médica estándar, con la cantidad de episodios de muerte súbita cardíaca más descargas de CDI más síncope en el grupo con CDI. Era más probable que los pacientes en el grupo con CDI presentase evento arrítmico (descarga del CDI más muerte súbita cardíaca) que los pacientes en el grupo con terapia médica estándar (razón de

riesgo 2,12, 95% intervalo de confianza: 1,153-3,893, $p=0,013$). La cantidad de eventos arrítmicos cuando uno incluye síncope como evento arrítmico potencial fue similar en ambos grupos (razón de riesgo 1,20, 95% intervalo de confianza: 0,774-1,865, $p=0,414$).

La moraleja es que las descargas adecuadas de CDI ocurren con mayor frecuencia que la muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía no isquémica. Esto significa que los episodios de taquicardia ventricular no sostenida con frecuencia terminan espontáneamente en tales pacientes, y se supone que son la causa de algunos episodios de síncope en este universo de pacientes. Uno puede plantearse la hipótesis de que episodios similares de taquicardia ventricular no sostenida pueden terminar espontáneamente menos frecuentemente en un entorno de cardiopatía isquémica. La isquemia transitoria en estos pacientes puede aumentar la posibilidad de inicio y mantenimiento de fibrilación ventricular a través de múltiples mecanismos. Nuestros hallazgos demuestran claramente que las descargas de CDI no pueden emplearse en forma confiable como un cálculo de incidencia de muerte súbita cardíaca, y la cantidad de descargas de CDI no pueden emplearse para calcular la cantidad de vidas salvadas o el beneficio en la mortalidad de la terapia con CDI. Nuestros hallazgos han sido aun más corroborados por el ensayo PAIN-Free II donde al menos un tercio de episodios de taquicardia ventricular monomórfica muy rápida terminó espontáneamente antes de que se aplicara la terapia de estimulación antitaquicardia⁷.

Bibliografía

1. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
2. Kadish A, Schaechter A, Subacius H, et al. Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2477-2482.

3. Makati KJ, Fish AE, England HH, et al. Equivalent arrhythmic risk in patients recently diagnosed with dilated cardiomyopathy compared with patients diagnosed for 9 months or more. *Heart Rhythm* 2006;3: 397-403.
4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
5. Connolly SJ. Use and misuse of surrogate outcomes in arrhythmia trials. *Circulation* 2006;113:764-766.
6. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006; 113:776-782.
7. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Start AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS, Volosin KJ; for the Pain FREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFree Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596.