

Terapia de resincronización cardiaca: ¿con o sin desfibrilador?

Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo

Servicio de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Hace 10 años, en el vol. 8 de la Revista Costarricense de Cardiología se publicó el comentario editorial “Cardiodesfibriladores implantables en la insuficiencia cardiaca: ¿calles sin salida?”; en el cual¹, se hacía hincapié en los beneficios indiscutibles de esta terapia, tanto en prevención primaria²⁻⁴ como secundaria de la muerte súbita cardiaca; pero también, en la necesidad de seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficio⁵. En esa década, las guías, tanto norteamericanas como europeas, establecieron las indicaciones de la terapia con cardiodesfibrilador implantable (CDI); posteriormente, en vista del beneficio notable sobre la mortalidad de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en los pacientes con insuficiencia cardiaca y bloqueo de rama izquierda del haz de His⁶, dichos consensos agregaron la TRC a las indicaciones ya existentes para utilizar CDI, basados en los resultados de varios ensayos clínicos⁷⁻¹⁰, en especial, el estudio MADIT-CRT¹⁰. De esta forma, quedaba establecido que la combinación de ambas terapias otorgaría un beneficio mayor que el que aporta cada una por separado. ¿Es esto cierto?

Depende del diseño de los estudios; específicamente, a quienes se incluyó y qué se comparó en cada uno de ellos. En primer lugar, los beneficios encontrados de los CDI en los ensayos clínicos de prevención secundaria en comparación a terapia antiarrítmica, si bien son bastante claros, mostraron algunas discrepancias, debidas a los grupos relativamente heterogéneos incluidos en ellos; tanto así que el estudio CASH de hecho, no mostró ningún beneficio^{11,12}.

En segundo lugar, entre los estudios de prevención primaria con CDI, solo MADIT² y MUSTT¹² lograron una reducción de la mortalidad mayor del 20%; en los subsiguientes estudios, a medida que se utilizaban menos marcadores de riesgo arrítmico, los beneficios fueron disminuyendo: en el estudio MADIT-II³, se encontró beneficio claro, aunque menor que en su antecesor, en una población de pacientes con cardiopatía isquémica y fracción de eyección (FE) <0,3 como único criterio de inclusión -en la mayoría de los demás estudios previos este valor fue <0,35-; en el estudio SCD-HeFT⁴, el criterio de inclusión fue insuficiencia cardiaca; se comparó terapia farmacológica con amiodarona contra CDI, demostrándose también beneficio, únicamente en pacientes con baja FE, mayor en pacientes isquémicos que en no isquémicos. Y cuando se estudió solamente a este último grupo, el estudio

DEFINITE¹³, también contra terapia médica, demostró reducción de la muerte arrítmica, pero no de la mortalidad total. Este decrecimiento del beneficio se explica por la inclusión de poblaciones de bajo riesgo arrítmico, o en el otro extremo, por la coexistencia de condiciones mórbidas que tienen impacto en la sobrevida: edad avanzada, insuficiencia renal, neumopatías crónicas, presencia de fibrilación atrial, fracción de eyección muy baja, enfermedad arterial periférica, entre otros¹¹.

En tercer lugar, los estudios en los que se evaluó la TRC en combinación con CDI, fueron diseñados a partir de la indicación del CDI y no viceversa. El estudio MIRACLE-ICD comparó el beneficio de agregar TRC al paciente con indicación de CDI, demostrando mejoría en diversos parámetros clínicos, pero no evaluó mortalidad⁷; el estudio COMPANION, demostró que agregar TRC o TRC+CDI a la terapia farmacológica óptima redujo la mortalidad por cualquier causa -un punto final secundario- (24 y 36% respectivamente), pero no modificó el punto final primario, mortalidad y hospitalizaciones⁸; atribuido a las complicaciones relacionadas al implante y a condiciones mórbidas coexistentes; es de notar que dicho beneficio fue del 9% en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica contra 20 en los pacientes isquémicos. El estudio RAFT (CF II-III)⁹ y posteriormente el estudio MADIT-CRT (CF I-II)¹⁰, ambos con FE<0,3, sí encontraron beneficio sobre la mortalidad, también al agregar TRC al paciente con indicación de CDI; es de notar que los resultados positivos encontrados en estos dos estudios, refuerzan el beneficio de la TRC, pero no refirman que ambas terapias simultáneas sean la mejor opción, porque no fueron comparados contra un grupo control; por ejemplo, solo con CDI. Para agregar más controversia, en el reciente estudio danés¹⁴, aleatorizado, en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, se comparó el CDI con ó sin TRC contra terapia médica óptima, no encontrándose ningún beneficio de la terapia con estos dispositivos; es importante destacar que en este estudio, el 58% de los pacientes tenían TRC. Desde el punto de vista del diseño, ninguno de estos estudios comparó el beneficio de estas terapias en orden inverso: implantar primero TRC a quienes esté indicado y luego evaluar si el CDI lo agrega o no. En tal sentido, un subanálisis del estudio REVERSE¹⁵ (el cual, en origen, evaluó el efecto sobre la remodelación revesa),

comparó agregar CDI o no a la TRC; se encontró beneficio en la sobrevida a largo plazo, en pacientes con insuficiencia cardiaca leve. El registro Europeo¹⁶ de 2011 y varios metanálisis recientes¹⁷⁻²⁰, demostraron también igual tendencia cuando se agregaba CDI a la TRC; sin embargo, un estudio observacional y otros registros y metanálisis no lo han confirmado; en especial, en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica²¹⁻²³. Ninguno de estos estudios fue aleatorizado; en el más reciente estudio observacional, con indicación del CDI “según el substrato”²⁴, tampoco se observó beneficio del CDI en esta población.

En base a la evidencia reseñada, sin existir ningún estudio aleatorizado que compare TRC contra TRC+CDI, parece claro que los pacientes de prevención secundaria y los de prevención primaria con cardiopatía isquémica, infarto previo (con más de 3 meses de sucedido) y FE <0,3, ambos en ausencia de comorbilidad importante, se benefician de la terapia con CDI. Y que los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, en clase funcional II-III se benefician con TRC, pero probablemente el CDI no agregue ningún beneficio.

En conclusión, todavía no existen predictores clínicos, bioquímicos o electrofisiológicos con los cuales se pueda seleccionar con mejor precisión a los pacientes con mayor probabilidad de eventos arrítmicos, a quienes se les pueda indicar estos dispositivos con mayor sustento y mayor posibilidad de beneficio⁵. Como comentario final, en los pacientes con indicación de CDI para prevención primaria, la presencia de fibrosis, detectada mediante resonancia magnética nuclear, es un marcador anatómico de riesgo de arritmias malignas y de terapias del CDI²⁵. Además, en este mismo grupo, a pesar que el estudio electrofisiológico pronóstico ha sido casi abandonado, los pacientes a quienes no se les induce una taquiarritmia con esta técnica, tienen baja probabilidad de eventos arrítmicos y su tasa de mortalidad es similar a la de los pacientes con ICD o con FE>0,4²⁶.

REFERENCIAS

- Gutiérrez O. Cardiodesfibriladores implantables en la insuficiencia cardiaca: ¿calle sin salida? Rev. Costarr Cardiol 2006; 8 (3); 3.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1933-40.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352:225-37.
- Gillis AM. Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillators after Myocardial Infarction: Not for Everyone. N Engl J Med 2004; 351: 2540-2542.

- Cleland JFG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization: Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med 2005;352; 1539-1549.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003; 289(20):2685-94.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350:2140-50.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. N Engl J Med 2010;363:2385-95.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329-38.
- Tung R1, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2008 ; 52(14):1111-21.
- Betts TR1, Sadarmin PP, Tomlinson DR, Rajappan K, Wong KC, de Bono JP, Bashir Y. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. Europace. 2013;15(6):813-9.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004;350(21):2151-8.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo B, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016; 375(13):1221-30.
- Gold MR1, Daubert JC, Abraham WT, Hassager C, Dinerman JL, Hudnall JH, Cerkenik J, Linde C. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE). Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013; 6(6):1163-8.
- Bogale N, Priori S, Cleland JG, Brugada J, Linde C, Auricchio A, van Veldhuisen DJ, Limbourg T, Gitt A, Gras D, Stellbrink C, Gasparini M, Metra M, Derumeaux G, Gadler F, Buga L, Dickstein K; Scientific Committee, National Coordinators, and Investigators. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. Eur J Heart Fail. 2012;14(1):61-73.



17. Chen S1, Ling Z, Kiuchi MG, Yin Y, Krucoff MW. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: a meta-analysis of 5674 patients. *Europace*. 2013;15(7):992-1001.
18. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010; 12(11):1564-70.
19. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135(2):201-203.
20. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx028. [Epub ahead of print]
21. Looi KL1, Gajendragadkar PR, Khan FZ, Elsik M, Begley DA, Fynn SP, Grace AA, Heck PM, Virdee M, Agarwal S. Cardiac resynchronisation therapy: pacemaker versus internal cardioverter-defibrillator in patients with impaired left ventricular function. *Heart*. 2014;100(10):794-9.
22. Kutyifa V1, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16(12):1323-30.
23. Sabbag A, Suleiman M, Larish-Farkash A, Samania N, Kazatsker M, Goldenberg I, Glikson M, Beinart R, for the Israeli working Group of Pacing and Electrophysiology. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD registry. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2426-2433.
24. Barra S1, Boveda S2, Providência R3, Sadoul N4, Duehmke R5, Reitan C6, Borgquist R6, Narayanan K7, Hidden-Lucet F8, Klug D9, Defaye P10, Gras D11, Anselme F12, Leclercq C13, Hermida JS14, Deharo JC15, Looi KL16, Chow AW3, Virdee M5, Fynn S5, Le Heuzey JY17, Marijon E17, Agarwal S5; French-UK-Sweden CRT Network. Adding Defibrillation Therapy to Cardiac Resynchronization on the Basis of the Myocardial Substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 4;69(13):1669-1678.
25. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial Fibrosis Predicts Appropriate Device Therapy in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 821-828.
26. Josephson ME. Electrophysiology at a crossroads: A revisit. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2317-2322.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370885>

