

# Cardiodesfibrilador automático implantable en insuficiencia cardíaca Una puesta al día

María Angela Oxilia Estigarribia\*, Sergio Dubner\*\*

Proponemos una revisión de los trabajos que investigaron el implante de un cardiodesfibrilador para la prevención de muerte arrítmica en insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica, y que han sido publicados en los últimos años. Haremos referencia solamente al tema del cardiodesfibrilador, incluyendo una breve revisión de cardiodesfibriladores con resincronización ventricular. Dejaremos el tema de resincronizadores para una próxima revisión.

En los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas, ya está demostrada la superioridad del cardiodesfibrilador automático implantable (CDI) frente a drogas, principalmente amiodarona<sup>1</sup>.

En los pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas, los trabajos que seleccionaron la población con enfermedad coronaria de base son: MADIT I, MUSTT y MADIT II.

## Abreviaturas

CDI: cardiodesfibrilador automático implantable.  
IAM: infarto agudo de miocardio.  
CF: clase funcional.  
CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

NYHA: New York Heart Association  
ATC: angioplastia transluminal coronaria.  
TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.  
TV: taquicardia ventricular.  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
EEF: estudio electrofisiológico.

(Insuf Cardíaca 2006; vol. I; 4:179-182)

## MADIT Trial (Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial)

### Trabajo multicéntrico sobre implante de desfibrilador automático

#### Hipótesis

La hipótesis del trabajo fue evaluar si el implante profiláctico de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) comparado con la terapia médica convencional (amiodarona, beta bloqueantes/sotalol y antiarrítmicos del grupo I) mejoran la sobrevida en este grupo de pacientes: > 3 semanas post infarto tipo Q con un episodio de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) asintomática (corrida de 3 a 30 latidos ventriculares ectópicos a una frecuencia de 120 latidos por minuto) no relacionados con el infarto agudo. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 35% (definido por angiografía, ventriculograma radioisotópico o ecocardiografía); clase funcional (CF) I, II o III de la NYHA y sin indicaciones de cirugía de revascularización miocárdica (CRM) o angioplastia coronaria en los 3 meses pre-

vios. Se excluyeron pacientes con paro cardiorrespiratorio reanimado o taquicardia ventricular (TV) que provocara síncope no asociado a infarto agudo, hipotensión sintomática con un ritmo estable, infarto de miocardio en las últimas 3 semanas, CRM en los últimos 2 meses o angioplastia coronaria en los últimos 3 meses, mujeres en edad fértil y pacientes con enfermedad cerebrovascular avanzada<sup>2</sup> (Figura 1).

#### Resultados

En el seguimiento de 27 meses, hubo 15 muertes en el grupo desfibrilador (11 de causa cardíaca) y 39 muertes en el grupo de terapia convencional (27 de causa cardíaca). *Hubo una reduc-*

\* Médica Cardióloga. Consultorios Externos de Cardiología. Sanatorio de la Providencia. Bs. As. República Argentina. Servicio de Cardiología. Clínica y Maternidad Suizo Argentina.  
\*\*Médico Cardiólogo. Especialista en electrofisiología. Director del Servicio de Arritmias y electrofisiología. Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Ma. Angela Oxilia Estigarribia  
Av. Corrientes 4547, Piso 7° "F".  
(1195) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.  
TE: (54-11) 4862-1697  
E-mail: angelaoxilia@hotmail.com  
Trabajo recibido: 22/8/2006 Trabajo aprobado: 20/9/2006

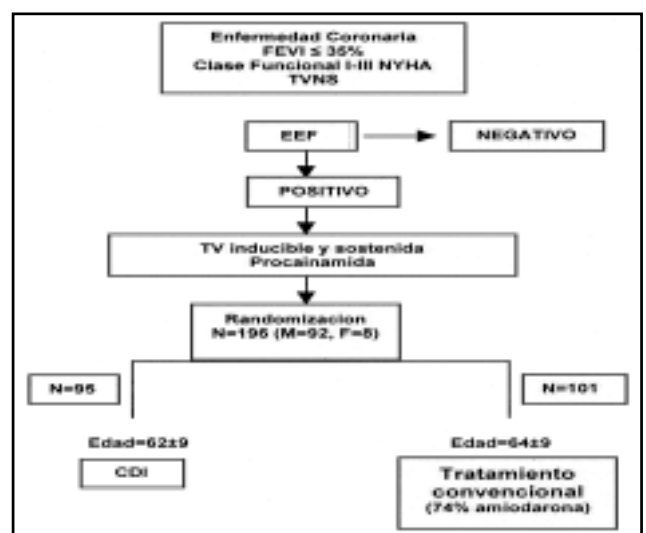


Figura 1. MADIT Trial. Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial. Trabajo Multicéntrico sobre implante de desfibrilador automático.

ción del 54% de mortalidad en el grupo desfibrilador comparado con el de terapia convencional. No hubo evidencias que la amiodarona, beta bloqueantes u otros antiarrítmicos presentaran una influencia significativa en las curvas de mortalidad<sup>3</sup>.

### MUSTT Trial (Multicenter UnSustained Tachycardia Trial)<sup>4</sup>

#### Hipótesis

La terapia antiarrítmica guiada por estudio electrofisiológico (EEF) puede reducir el riesgo de muerte arrítmica y paro cardíaco en pacientes con enfermedad coronaria, FEVI ≤ 0,40 y TVNS asintomática (>3 latidos, <30 seg, frecuencia >100 por minuto).

El punto final primario fue muerte arrítmica o paro cardíaco. Se incluyeron 704 pacientes (Figura 2).

#### Resultados

- Evidenció el 44% de muertes en el grupo registrados (TN no inducible).

- El CDI redujo significativamente la incidencia de muerte en pacientes con TV inducible:

Muerte arrítmica o paro cardíaco (reducción del 73-76%, respectivamente).

Mortalidad total (reducción del 55% - 60%, respectivamente).

- La terapia antiarrítmica guiada por EEF no mostró beneficio en la sobrevida: la frecuencia de paro cardíaco o muerte por arritmia, ni la mortalidad general fue inferior en los pacientes asignados a EEF y tratados con antiarrítmicos<sup>3</sup>.

### MADIT II Trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) ICD vs Antiarrhythmic Drug Treatment in Post-MI Patients

Para la inclusión en el estudio MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators)<sup>5</sup> realizado en pacientes con antecedente de infarto y baja fracción de eyección

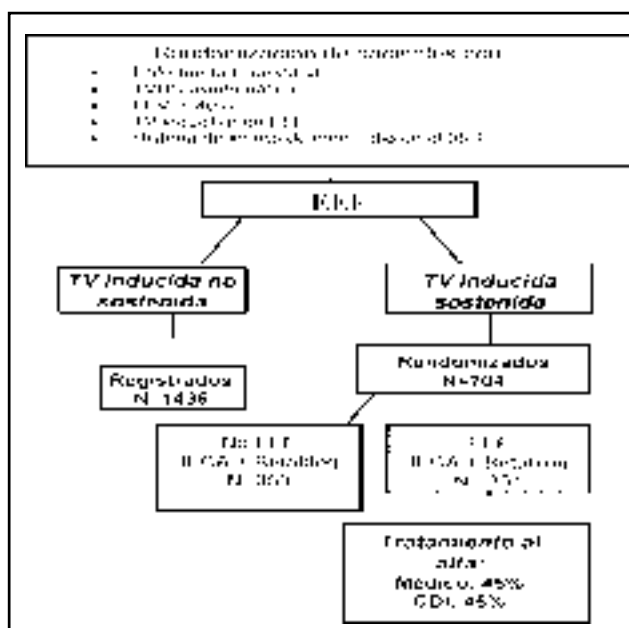


Figura 2. MUSTT. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (ICD VS. Antiarrhythmic Drug Treatment in Post-MI Patients) Estudio Multicéntrico de taquicardia no sostenida

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterio de inclusión

- IAM > 30 días
- FEVI ≤ 30% (definido por angiografía, ventriculograma radioisotópico o ecocardiografía).

#### Criterios de exclusión

- Clase funcional IV(NYHA) al momento de la inclusión
- Cualquier procedimiento de revascularización < 3 meses previos a la inclusión
- Uso de antiarrítmicos excepto por arritmias auriculares
- Pacientes con indicación de implante de CDI
- Comorbilidad asociada con disminución de la expectativa de vida

de causa isquémico-necrótica, con deterioro severo de la función ventricular izquierda (FEVI < 30%). Los criterios de inclusión y exclusión se detallan a continuación (Tabla 1).

En el diseño del trabajo, inicialmente se requería el resultado de un Holter que evidenciara arritmia ventricular repetitiva o frecuente. Luego de que 23 pacientes fueron ingresados, el resultado del Holter fue anulado como requerimiento dado que la mayoría de los pacientes elegibles presentaban dicha arritmia. Este trabajo enroló 1232 pacientes randomizados en una proporción 3:2 a grupo desfibrilador -GD- (n=742) y grupo terapia convencional -GTC- (n=490) y, respecto del uso de antiarrítmicos, ambos con igual porcentaje de uso de beta bloqueantes (70%) y similar uso de amiodarona (13% y 10% en GD y GTC, respectivamente).

El MADIT II muestra que el implante de CDI en una población seleccionada con IC mejoraba la sobrevida, independientemente, del grupo de análisis respecto de edad, sexo, fracción de eyección, CF NYHA e intervalo QRS (Figura 3).

#### Resultados<sup>6</sup>

En pacientes post infarto con FEVI ≤ 30%:

- La terapia con CDI reduce, significativamente, la incidencia de mortalidad global en un 31%.

- La terapia con CDI provee beneficio significativo aún en pacientes con terapia farmacológica óptima<sup>7</sup>.

El trabajo MADIT I demostró que el CDI salva vidas en pacientes de alto riesgo con cardiopatía isquémica. El MADIT II muestra que el implante profiláctico de CDI, otorga una mejo-

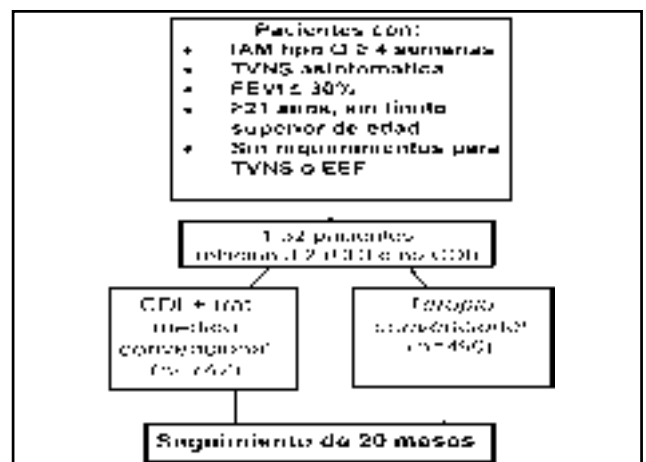


Figura 3. MADIT II Trial. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (ICD VS. Antiarrhythmic Drug Treatment in Post-MI Patients). II Trabajo Multicéntrico sobre implante de desfibrilador automático.

Tabla 2. Comparación de los trabajos sobre CDI en cardiopatía isquémico-necrótica.

CRITERIOS DE INCLUSION	MADIT	MUSTT	MADIT II
Enfermedad coronaria	IAM $\geq$ 3 semanas; CF I-III NYHA	IAM, CRM, o ATC $\geq$ 96 horas	IAM $\geq$ 30 días
FEVI	$\leq$ 35%	$\leq$ 40%	$\leq$ 30%
TV	TVNS; TV inducible, monomórfica	TVNS $\geq$ 96 horas post IAM, CRM, o ATC	NO
Requerimiento de EEF	SI	SI	NO

IAM: infarto agudo de miocardio, CF: clase funcional, CRM: cirugía de revascularización miocárdica, ATC: angioplastia transluminal coronaria, TVNS: taquicardia ventricular no sostenida, TV: taquicardia ventricular, EEF: estudio electrofisiológico.

ría significativa de la sobrevida en pacientes con cardiopatía dilatada isquémico-necrótica documentada por enfermedad coronaria y deterioro severo de la FEVI, sin requerir evaluación de arritmias ventriculares por Holter o inducibilidad por EEF. *Estos dos trabajos, indican que la terapia con CDI está indicada en aquellos pacientes coronarios que cumplen los criterios del MADIT I y MADIT II* (Tabla 2).

### Cardiodesfibriladores en miocardiopatía dilatada

Los trabajos mencionados incluyeron pacientes con enfermedad coronaria. El interrogante a resolver es el rol del CDI en la prevención primaria de muerte súbita (MS) en IC sin enfermedad coronaria.

El estudio AMIOVIRT (*amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia*), incluyó 133 pacientes con FEVI  $\leq$  35% y los randomizó a recibir amiodarona o CDI, pero no logró alcanzar significación estadística en cuanto a mortalidad o calidad de vida en esta población<sup>9</sup>.

En el trabajo multicéntrico DEFINITE (*The DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial*) sobre 458 pacientes con una FEVI del 21%, y la mayoría bajo tratamiento con beta bloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el CDI mostró, sustancialmente, una reducción de las arritmias, pero no la causa total de la mortalidad<sup>10</sup>.

El trabajo multicéntrico con mayor número de pacientes incluidos (n=2521), el SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure - MS en IC*), presentó las siguientes características: para la inclusión de pacientes: IC sintomática, causa isquémica o no isquémica, CF II-III (NYHA), FEVI  $\leq$  35%, sintomático por IC  $\geq$  3 meses, tratamiento farmacológico óptimo por 3 meses (dosis apropiada de IECA y beta bloqueantes si fueron tolerados) (Figura 4).

#### Resultados

- Pacientes en CF NYHA II o III, con FEVI  $\leq$  35% con óptima terapia farmacológica, la mortalidad en el grupo placebo fue 7,2% por año, en 5 años.

- La implantación de un CDI disminuyó la mortalidad en un 23%.

- La amiodarona usada como agente primario, no mejoró la sobrevida.

- Se señala que el trabajo no mencionan las dosis promedio de los fármacos utilizados ni se realiza mención sobre el uso de espirolactona. Asimismo, la dosis de beta bloqueantes fue superior en el grupo con cardiodesfibrilador. Esto parece razonable teniendo en cuenta el respaldo de la estimulación eléctrica.

- Los resultados del SCD-HeFT muestran que el CDI salva vidas de pacientes con moderada IC y deterioro severo de la fun-

ción sistólica, debido al riesgo de MS arrítmica.

- La terapia con CDI disminuyó el riesgo relativo de mortalidad en un 23%, resultando en una reducción absoluta del 7,2% a los 5 años, en pacientes con IC que recibieron terapia médica convencional. El beneficio no varió, debido a la causa de la IC.

- La administración de amiodarona, una droga antiarrítmica considerada "gold standard", no presentó beneficios en sobrevida, a pesar del uso de dosis apropiadas y duración del tratamiento apropiado.

- Estos hallazgos coinciden en la evidencia a favor del implante del CDI con trabajos en pacientes con IC de causa isquémico necrótica, ya mencionados, y aporta evidencia sobre beneficios en sobrevida asociados al CDI en pacientes con IC no isquémica.

- El CDI ha demostrado significativamente beneficios en pacientes con IC en CF II de la NYHA pero no en aquellos en CF III. En contraste, la amiodarona no ha mostrado beneficios en pacientes en CF II y disminuye la sobrevida en los de CF III, en comparación de los pacientes tratados con placebo. Los hallazgos de otros trabajos pueden guiar la interpretación de este efecto del subgrupo. En los trabajos MADIT II y AVID, un trabajo de prevención secundaria (*A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias: The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators -AVID- Investigators*)<sup>11</sup>, se evidenció que a peor FEVI, mayor el beneficio del CDI. En un análisis post hoc, el MADIT II mostró ser beneficioso en la sobrevida en el grupo CDI, siendo similares los resultados globales cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la CF de la NYHA. Se podrían subestimar los resultados del MADIT II dado que incluyó pacientes con cardiopatía coronaria. Pero en el trabajo DEFINITE, los pacientes en CF III presentaron la mayor sobrevida con el implante del CDI. Con estos resultados, los autores no pueden definir la importancia del

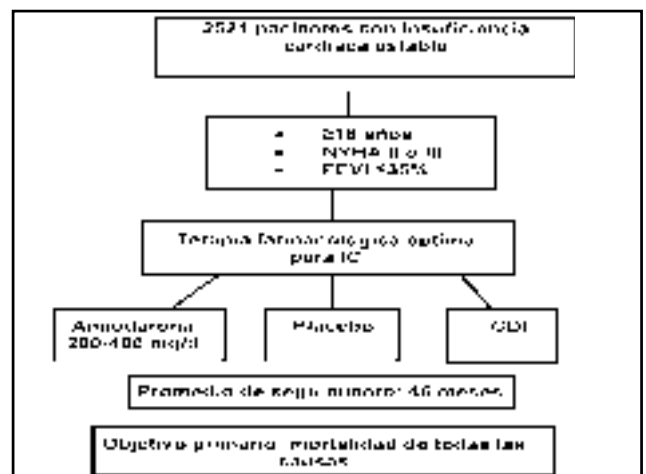


Figura 4. SCD-HeFT. Sudden Cardiac Death in Heart Failure. Muerte súbita en IC.

subgrupo de CF III en la respuesta al CDI<sup>12</sup>.

Hay un único registro de CDI en Latinoamérica<sup>13</sup>: *A Latin American Registry of Implantable Cardioverter Defibrillators: The ICD-LABOR Study*. Con el objetivo de evaluar con nuestra población resultados propios sobre el uso de CDI, se registraron prospectivamente 770 pacientes de Argentina, Uruguay, Brasil, México, Chile, Cuba y Venezuela. La FEVI promedio fue de 37,7% global (menor para hombres: 36,1% que para mujeres: 42,2%). La característica sobresaliente del trabajo fue haber reclutado pacientes con cardiopatía chagásica (26,1%). Los resultados de mortalidad global y mortalidad cardiovascular presentan una estrecha correlación entre este trabajo y los trabajos randomizados más conocidos, a pesar de la diferencia con este registro por la menor prevalencia de enfermedad coronaria y la presencia de un número importante de pacientes con cardiopatía chagásica y, comparativamente, el mayor número de mujeres estudiadas. Es un trabajo muy esclarecedor sobre nuestra patología regional sin necesidad de extrapolar resultados de trabajos con otra población.

Por último, haremos mención del trabajo COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure –COMPANION– Trial). Es un estudio designado para evaluar la terapia de resincronización cardíaca con o sin CDI sobre la mortalidad y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca y compararlo con terapia farmacológica óptima.

Ingresaron 1520 pacientes designados al azar en una proporción 1:2:2 al estudio. Todos ellos debían cumplimentar la terapia farmacológica óptima (OPT). Un segundo grupo recibió CRT-P (terapia de resincronización cardíaca) con estimulación biventricular para sincronizar la acción de bomba del corazón. Un tercer grupo recibió terapia óptima y un CRT-D (CRT con CDI) para poder controlar un ritmo acelerado y/o arritmia ventricular potencialmente mortal.

Del total de los pacientes, un 20% recibió OPT, otro 20% recibió OPT+CRP-P y un 40% recibió OPT + CRT-D.

El objetivo primario del trabajo fue toda causa de mortalidad o primera hospitalización (definida como atención hospitalaria por cualquier razón y cuya duración se asociara con cambio de fecha en el almanaque, uso de inotrópicos endovenosos o drogas vasoactivas por > 4 horas –internado o no–, sin considerar la internación para implante del dispositivo).

En los resultados, se destaca que CRT-P y CRT-D en combinación con OPT reducían el riesgo de mortalidad de cualquier causa o primeras hospitalizaciones con un 19% y 20%, respectivamente, versus el grupo OPT ( $p=0,015$  y  $0,011$ , respectivamente); CRT-D, en combinación con OPT, redujo el riesgo de mortalidad global por un 36% ( $p=0,004$ )<sup>14</sup>.

Las guías recién publicadas del consenso para prevención de MS cardíaca en pacientes con arritmias ventriculares<sup>15</sup> nos ofrecen la conclusión para esta revisión: la MS es responsable del 50% de las muertes en pacientes insuficientes cardíacos. Existe poca evidencia que el riesgo de MS pueda ser disminuido con terapia antiarrítmica. Trabajos realizados con amiodarona han tenido resultados conflictivos, algunos demostrando reducción en la mortalidad y otros no mostrando sobrevida. El SCD-HEFT no mostró beneficios en la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II y III y fracción de eyección  $\leq 35\%$  tratados con amiodarona.

Los pacientes post IAM, incluso años luego del evento, persisten en riesgo de MS. Múltiples factores además de la FEVI han demostrado contribuir al riesgo de MS posterior al IAM. Estos incluyen la presencia de TVNS, insuficiencia cardíaca sintomática y TVS inducible por EEF. El tratamiento efectivo de-

mostrado para reducir el riesgo de MS y mortalidad total es el CDI. La razón para recomendar CDI en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática asociada a FEVI reducida es la evidencia a favor del CDI.

## Conclusión

En resumen, en aquellos pacientes portadores de IC y con disfunción ventricular severa, la estratificación del riesgo arrítmico por CF y FEVI, considerando la causa de la disfunción ventricular izquierda (isquémico-necrótico o no) y bajo la terapéutica farmacológica apropiada (incluyendo beta bloqueantes e IECA), puede guiar la decisión sobre el implante de un CDI.

## Referencias bibliográficas

1. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078.
2. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT): design and clinical protocol. *PACE* 1991, 14:920-927.
3. Moss AJ, 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, 335:1933-1940.
4. Buxton AE. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:215-226.
5. Moss A, Cannom D, Dubert J, Hall W, Higgins S, Klein H, Wilber D, Zareba W and Brown M. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999, 4:83-91.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., for the 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.
7. Moss, AJ. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction (for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators). *N Engl J Med* 346;12:877-883.
8. Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Sep;14(9 Suppl):S96-8.
9. Strickberger SA. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (10): 1707-1712.
10. Kadish Ah. For the DEFINITE investigators. Prophylactic ICD implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. The DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
11. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias: The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-1584.
12. Bardy GH. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
13. Dubner S. A Latin American Registry of Implantable Cardioverter Defibrillators: The ICD-LABOR Study. *Ann Noninvasive Electrocardiology* 2005;10(4):420-428.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150.
15. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:385-484