

COMENTARIO EDITORIAL

Disminución de mortalidad mediante desfibriladores automáticos implantables en pacientes con insuficiencia cardiaca ¿Es sostenido su beneficio en el largo plazo?



Luis C. Sáenz

Francisco Villegas, MD^a, Luis C. Sáenz, MD^b

La aparición de arritmia ventricular es una de las principales causas de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción sistólica, en especial en aquellos en clase funcional (CF) II y III de la New York Heart Association (1). Diferentes estudios han demostrado reducción significativa de muerte súbita e incluso de mortalidad total con el uso de desfibriladores automáticos implantables (DAI) en este tipo de pacientes (2,3). Precisamente el beneficio atribuible a esta terapia soporta el implante de un desfibrilador como recomendación clase I en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ de acuerdo a las guías actuales para el manejo de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita (4).

Sin embargo, se ha generado una controversia creciente acerca del beneficio del DAI en el largo plazo en esta población de pacientes y de sus potenciales implicaciones en los análisis de costo-efectividad, debate en el que la evidencia disponible es escasa. Adicionalmente, algunos estudios recientemente publicados han reportado un beneficio limítrofe o inexistente en la reducción de mortalidad con el uso del DAI en pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología no isquémica (5,6). Esto ha generado dudas en la comunidad médica acerca del beneficio real de esta terapia en la supervivencia de estos pacientes a pesar de la existencia de varias revisiones sistemáticas y meta análisis que lo demuestran (7, 8, 9, 10).

En esta edición del JACC en Español, Poole y cols. presentan los resultados de un seguimiento extendido de la población del estudio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) (11) que aporta a esta discusión. El

SCD-HeFT aleatorizó 2521 pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica y no isquémica con FEVI $\leq 35\%$ y CF II-III en manejo convencional a recibir terapia de DAI (desfibrilación sin posibilidad de estimulación anti-taquicardia ni de terapia de resincronización) o amiodarona o placebo (3). Luego de 45.5 meses, el SCD-HeFT demostró una reducción significativa de hasta el 23% en la mortalidad mediante la terapia con DAI en comparación con las otras dos estrategias. El análisis preespecificado de subgrupos sugirió una aparente falta de beneficio en pacientes con CF III pero similar efecto benéfico en isquémicos y no isquémicos. Para el seguimiento extendido de la población del SCD-HeFT, Poole y cols. colectaron entre el 2010 y el 2011 los desenlaces de mortalidad de los 1.855 pacientes supervivientes al cierre del estudio (2003) que combinaron con las 666 muertes del estudio original con dos objetivos: determinar el beneficio del DAI en la población total del estudio y también por subgrupos pre-especificados luego de un total de 11 años de seguimiento (11). Luego del seguimiento extendido y mediante análisis "por intención de tratamiento", la terapia con DAI mostró beneficio en la supervivencia de la población total estudiada cuando se le comparó con placebo (HR: 0.87; IC del 95%: 0.76 a 0.98; $p=0.028$). El análisis de supervivencia en función del tiempo desde la aleatorización mostró una atenuación del efecto benéfico del DAI luego de 6 años (p para interacción=0.0015). El análisis pre-especificado de subgrupos demostró un beneficio sostenido del DAI luego de 11 años de seguimiento en los pacientes que se encontraban en CF II al inicio del estudio y también en los de etiología isquémica. Este efecto benéfico fue ausente en el grupo con CF III y en los

^aDirector Servicio de Electrofisiología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

^bDirector Centro Internacional de Arritmias, Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia.

de etiología no isquémica luego de este plazo de seguimiento. Basados en el análisis de estos resultados, los autores del estudio concluyen que el seguimiento de los pacientes del SCD-HeFT a 11 años demuestra permanencia del efecto benéfico del DAI cuya magnitud es heterogénea dependiendo de la etiología y severidad del cuadro de insuficiencia cardíaca.

¿CÓMO PODEMOS ENTONCES EXPLICAR ESTOS HALLAZGOS?

Dada la naturaleza retrospectiva del seguimiento extendido realizado a los pacientes que sobrevivieron al final del SCD-HeFT, diferentes fuentes de sesgo pudieron haber intervenido en los resultados. En primera instancia y a pesar de los grandes esfuerzos realizados por Poole y cols. para recoger los datos de supervivencia de las bases nacionales de mortalidad, los datos de 9% de los supervivientes no fueron encontrados (11). Adicionalmente, debemos tener en cuenta que una vez finalizado el seguimiento original de los pacientes y con base en los resultados del estudio, el implante de desfibrilador fue recomendado a aquellos sujetos del SCD-HeFT asignados a los grupos de amiodarona y placebo. En consecuencia, 10 años después una proporción muy significativa de los individuos en el grupo de placebo de los que se tenía información recibieron DAI con o sin capacidad de resincronización (información disponible en 43% de pacientes placebo con implante de dispositivo en 55% de ellos). Es posible que una proporción similar de pacientes control de los que no se logró recoger información hayan ido a implante del dispositivo en seguimiento a las recomendaciones derivadas de los resultados iniciales del SCD-HeFT. Como es de esperarse, con este grado de entrecruzamiento el análisis “por intención de tratar” planteado inicialmente por los autores podría arrojar una estimación atenuada y alejada del verdadero efecto del DAI en comparación con placebo. Para compensarlo, los autores realizaron un análisis “por tratamiento recibido” mediante un modelo de Cox con covariables dependientes del tiempo, encontrando que el beneficio del DAI se mantenía a lo largo de los 11 años de seguimiento (HR: 0.82; IC 95%: 0.72 a 0.95). Sin embargo los resultados de este último análisis deben tomarse con precaución dada la pérdida del beneficio de la aleatorización que puede ocasionar una distribución no balanceada de variables pronósticas entre los grupos sesgando en cualquier sentido la estimación del efecto (12).

Adicionalmente y tal y como lo anotan los autores del estudio, la naturaleza progresiva del cuadro de insuficiencia cardíaca, especialmente en subgrupos más enfermos, explicaría la pérdida del efecto benéfico del DAI en supervivencia luego de 6 años cuando se le compara con placebo (11). Aún más, este efecto de atenuación del be-

neficio del DAI (y de cualquier terapia indicada para mejorar supervivencia) podría observarse potencialmente en cualquier sub-grupo analizado luego de un tiempo de seguimiento suficientemente largo en el que toda diferencia de riesgo tenderá hacia el cero y toda razón de riesgos hacia 1 (13). De esta manera, todos los sujetos incluidos en una investigación eventualmente morirán y ese desgaste progresivo, invariablemente afectado por otras causas de muerte además de la arritmica, terminará diluyendo el efecto benéfico del DAI en el tiempo.

La atenuación del beneficio del DAI en pacientes en CF III reportada por el análisis del seguimiento extendido de los pacientes del SCD-HeFT podría explicarse de diferentes maneras. En primera instancia, el número relativamente menor de pacientes en CF III supervivientes al estudio inicial podrían representar una pérdida de poder para detectar una diferencia verdadera en supervivencia entre los pacientes con DAI y los de placebo en el seguimiento extendido. Esta pérdida de beneficio ya se había reportado en el estudio inicial luego de análisis pre-especificado de subgrupos, lo cual además tiene plausibilidad biológica, siendo esperable que el efecto continuará en el seguimiento extendido de esta población (3). Como se conoce, la clase funcional es uno de los marcadores pronósticos más fuertes en pacientes con insuficiencia cardíaca y precisamente los sujetos en CF III representan una población más enferma cuya mortalidad puede estar incrementada por la presencia de arritmias ventriculares, pero también por disfunción ventricular refractaria y progresiva (1). El DAI en estos pacientes puede disminuir el riesgo de muerte súbita arritmica pero no el de insuficiencia cardíaca refractaria lo que conllevaría a una pérdida del beneficio de esta terapia en la reducción de la mortalidad total en este subgrupo de pacientes.

Llamativamente, el análisis pre-especificado de subgrupos del estudio inicial SCD-HeFT sugirió que el beneficio en la supervivencia asociado al DAI cuando se le comparó con placebo fue similar en los pacientes isquémicos y los no isquémicos. Sin embargo, este efecto pareció perderse en los pacientes no isquémicos luego del seguimiento extendido lo cual es menos entendible. Como es de esperar, la distribución no balanceada de variables pronósticas o de terapias adicionales entre los grupos podrían ser parte de la explicación. Potencialmente los pacientes en el grupo placebo pudiesen haber recibido más frecuentemente DAI con capacidad de resincronización cardíaca tal y como lo anotan los autores del estudio (11). También debemos reconocer que la heterogeneidad etiológica de la cardiopatía no isquémica conformada por múltiples entidades, cada una con un riesgo diferente y una respuesta particular a diferentes modalidades de tratamiento, podría ser parte de la explicación.

Podemos concluir entonces, que los resultados del seguimiento a largo plazo del SCD-HeFT presentados por

Poole y cols. contribuyen de manera significativa en la generación de hipótesis respecto al mantenimiento del efecto benéfico del DAI en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca en el largo plazo, así como de un potencial efecto atenuado en los sujetos con CF III y de etiología no isquémica (11). Sin embargo, por su naturaleza retrospectiva, estos resultados no pueden ser tomados como evidencia para excluir de esta terapia a estos subgrupos de pacientes y por lo tanto su indicación debe seguir las recomendaciones contenidas en las guías actuales. En espera de evidencia más sólida, estos resultados nos llaman la atención acerca de la importancia del manejo médico integral requerido en los pacientes con

insuficiencia cardiaca el cual debe ser intensificado en las poblaciones más enfermas con aparente menor beneficio del DAI (CF III). Finalmente, es necesario el desarrollo de estudios clínicos a gran escala que nos permitan una mejor identificación de las variables pronósticas que determinan la evolución y respuesta al tratamiento, especialmente en poblaciones no-isquémicas para poder hacer una indicación más seleccionada de la terapia de DAI en estos pacientes.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Luis C. Sáenz a lcsaenz@cardioinfantil.org

BIBLIOGRAFÍA

- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-83.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline 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 on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018 02;72(14):e91-220.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2151-8.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016 29;375(13):1221-30.
- Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 18;167(2):103-11.
- 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 Jun 7;38(22):1738-46.
- Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(3):230-6.
- El Moheb M, Nicolas J, Khamis AM, Iskandarani G, Akl EA, Refaat M. Implantable cardiac defibrillators for people with non-ischaemic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 08;12:CD012738.
- Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 28;76(4):405-15.
- Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. Randomized trials analyzed as observational studies. *Ann Intern Med.* 2013 Oct 15;159(8):560-2.
- Hernán MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiol Camb Mass.* 2010 Jan;21(1):13-5.