

Editorial

Reestratificación en el momento del recambio del desfibrilador automático implantable



Restratification at Time of Implantable Cardioverter Defibrillator Replacement

Iwona Cygankiewicz* y Pawel Ptaszynski

Department of Electrophysiology, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

Historia del artículo:

On-line el 7 de noviembre de 2014

Como consecuencia de los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño, el desfibrilador automático implantable (DAI) ha pasado a ser el «patrón de referencia» en la prevención de la muerte súbita cardiaca. Según lo establecido en las guías actuales, los DAI se implantan a pacientes que han sobrevivido a parada cardiaca o taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable, así como, en prevención primaria, principalmente para pacientes con miocardiopatía isquémica o no isquémica, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$, clase funcional II/III de la *New York Heart Association*, farmacoterapia óptima y buena esperanza de vida y sin causas reversibles identificables de una FEVI baja¹. Las guías actuales no establecen una distinción entre pacientes a los que se implanta *de novo* y aquellos que se someten a recambio electivo del generador. No hay ninguna duda respecto a la necesidad de recambio del DAI para los pacientes en prevención secundaria; sin embargo, continúa habiendo debate respecto a la forma de abordar el tratamiento de los pacientes con implante para prevención primaria remitidos a recambio electivo por agotamiento de la batería del generador. A pesar de décadas de experiencia clínica, sigue sin haber consenso respecto a la estratificación del riesgo de muerte súbita cardiaca. El abordaje actual, en el que la FEVI baja se considera el único factor de estratificación del riesgo, está lejos de ser óptimo. Un número considerable de pacientes portadores de DAI que son elegibles para el recambio del dispositivo nunca han presentado una arritmia que requiriera el tratamiento aplicado por el DAI. Según indican los resultados de los ensayos aleatorizados y de los registros del tratamiento con DAI, solo en un 20-30% de los pacientes a los que se ha implantado un DAI para prevención primaria se producen descargas apropiadas del DAI. En consecuencia, en el momento de realizar el recambio del generador, los médicos se encuentran con dos grupos de pacientes problemáticos: a) aquellos en los que no se ha producido nunca un tratamiento apropiado pero que continúan con FEVI baja, para los que está indicado el uso del DAI, y b) aquellos en los que no ha habido nunca una descarga del DAI y en el momento del recambio

presentan una mejora de la FEVI que hace que queden fuera de los criterios de indicación del DAI.

Los pacientes que no han recibido ningún tratamiento antiarrítmico constituyen muy probablemente un grupo de individuos que están «demasiado sanos» o «demasiado enfermos» para implantarles un DAI. El debate continúa respecto a la forma de estratificar el riesgo de muerte súbita cardiaca e identificar mejor a los pacientes con FEVI baja que presentan una arritmia tratable con DAI. A pesar de que se ha investigado gran cantidad de marcadores de riesgo no invasivos, como el electrocardiograma y las técnicas de imagen, los análisis de laboratorio y pruebas sencillas a la cabecera del paciente, hasta el momento no se ha alcanzado un consenso al respecto. La tasa de mortalidad sin un tratamiento apropiado con DAI es considerable. Los pacientes con múltiples comorbilidades y los que presentan una insuficiencia cardiaca avanzada son propensos a la muerte por causas no cardiacas o no arrítmicas que el tratamiento del DAI no podría prevenir. El estudio de Goldenberg et al² puso de manifiesto que una puntuación de riesgos clínicos formada por cinco variables (*New York Heart Association* > II, edad > 70 años, nitrógeno de urea en sangre > 26 mg/dl, QRS > 120 ms y fibrilación auricular), determinada a la cabecera del paciente, permite identificar a los pacientes en que no se obtiene efecto beneficioso con el implante de DAI. Un grupo de Leiden³ propuso usar la puntuación FADES (*Functional class, Age, Diabetes, Ejection fraction, Smoking*) para identificar a los pacientes que fallecerían sin un tratamiento apropiado. En los pacientes con puntuación FADES de 3,0-5,5 puntos, la incidencia acumulada de muerte sin tratamiento apropiado del DAI fue del 41%.

En los pacientes que, al momento de recambiar el generador, tienen una FEVI superior a los límites de indicación de DAI, se debe tener en cuenta tres posibles situaciones clínicas: a) ha habido una causa reversible de la disfunción ventricular izquierda no identificable en el momento del implante; b) se ha producido un remodelado positivo espontáneo, y c) al paciente podría habersele determinado la FEVI de manera inadecuada en el momento del implante, con lo que podría no haber cumplido en ningún momento los criterios de indicación. Los datos recientes del ensayo MADIT-CRT⁴ muestran que un 38% de los pacientes incluidos en un ensayo basado en el criterio FEVI < 30% presentaban unos valores significativamente superiores (del orden de un 30,1-45,3%) cuando ecocardiografistas expertos analizaron los datos ecocardiográficos de manera centralizada. El carácter subjetivo de la estimación de la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.019>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:986-92.

* Autor para correspondencia: Department of Electrophysiology, Medical University of Lodz, 91-425 Lodz, Polonia.

Correo electrónico: cygankiewicz@interia.pl (I. Cygankiewicz).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.07.011>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

FEVI y la mala reproducibilidad de los resultados han sido criticados siempre en el contexto del uso de la FEVI como único indicador del riesgo de muerte súbita cardiaca.

Para evitar el riesgo de clasificar de manera inadecuada a un paciente para el tratamiento con DAI en relación con remodelado positivo espontáneo, es necesario aplicar un límite de al menos 40 días tras un infarto de miocardio y 9 meses después de una miocardiopatía no isquémica de nueva aparición. Sin embargo, parece haber un porcentaje sustancial de pacientes que recuperan la función ventricular izquierda en un intervalo de tiempo más largo, sobre todo los que presentan una miocardiopatía no isquémica. Se intenta siempre descartar causas reversibles, como taquimiocardiopatía, miocarditis, consumo excesivo de alcohol, falta de adherencia al tratamiento farmacológico o tratamiento subóptimo. En los pacientes con fibrilación auricular debe resaltarse que restablecer el ritmo sinusal mediante cardioversión o ablación puede mejorar significativamente la función del ventrículo izquierdo.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad progresiva; sin embargo, se producen cambios visibles de una clase funcional de la *New York Heart Association* a otra, así como fluctuaciones de la FEVI a lo largo del tiempo. Las características clínicas de un paciente con disfunción ventricular izquierda cambian con el tiempo no solo en cuanto a función ventricular izquierda o progresión de la insuficiencia cardiaca, sino también el ritmo cardiaco (ritmo sinusal frente a fibrilación auricular), las comorbilidades existentes o incluso como simple reflejo de la edad. En los últimos años ha habido un interés creciente por el remodelado positivo espontáneo, descrito como insuficiencia cardiaca con recuperación de la fracción de eyección. La etiopatogenia y la evolución natural de esta entidad clínica no se ha esclarecido por completo. La razón del remodelado positivo espontáneo en ausencia de una causa reversible no está clara, aunque se ha señalado que podría contribuir la lesión o inflamación transitoria no detectada. Un estudio reciente de Basuray et al⁵ ha mostrado que los pacientes con recuperación de la FEVI tienen mejor supervivencia que los pacientes con fracción de eyección reducida o preservada. No obstante, estos pacientes continuaron teniendo alto riesgo de rehospitalización por causas cardiacas. Continúa sin estar claro si un remodelado estructural positivo puede extrapolarse a menor riesgo de futuros eventos arrítmicos. Además, es más probable que la presencia de cicatriz y fibrosis sea más arritmógena que un valor de FEVI baja de por sí, tal como se ha documentado en varios estudios de resonancia magnética. Debe señalarse que los cambios en el sistema nervioso autónomo pueden desempeñar un papel en la arritmogénesis. Los datos de los estudios REFINE y CARISMA⁶ mostraron que una recuperación favorable de los parámetros que reflejan el tono del sistema autónomo, expresada en la mejora de la variabilidad y la turbulencia de la frecuencia cardiaca, va en paralelo a un aumento de la FEVI en los pacientes que han tenido un infarto de miocardio. Es de destacar que la falta de recuperación de la turbulencia de la frecuencia cardiaca se asoció a un riesgo casi 10 veces superior de arritmias con peligro para la vida en el estudio CARISMA y a un riesgo 7 veces superior de alcanzar la variable de valoración principal en el estudio REFINE. Y lo que es más importante, estos cambios estaban relacionados con que la muerte fuera de tipo arrítmico⁶.

Es escaso el número de estudios que han tenido como objetivo investigar la tasa de remodelado positivo que se produce en los pacientes portadores de un DAI y su influencia en el tratamiento de DAI. La mayor parte de ellos se han centrado en la miocardiopatía no isquémica y han mostrado una mejoría de la FEVI superior a la establecida en los criterios de las guías, un 12-45% de los casos^{7,8}. Naskuk et al⁹ no observaron diferencias significativas en las descargas de DAI entre los pacientes que presentaron una mejoría de la FEVI en el momento del recambio y los que no. De igual modo, los participantes en el ensayo DEFINITE¹⁰ cuya función del ventrículo izquierdo mejoró durante el seguimiento se

caracterizaban por una tasa de mortalidad menor, pero con una tasa de descargas apropiadas del DAI similar a la del grupo en el que hubo una disminución de la FEVI. El ensayo MADIT-CRT demostró que el remodelado positivo, definido como una reducción $\geq 15\%$ del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo en el seguimiento a 1 año, se daba en un 25% de los pacientes asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento con DAI y se asociaba a menos riesgo de insuficiencia cardiaca o muerte que en el grupo de tratamiento con DAI sin remodelado. Los factores predictivos de este aumento favorable de la FEVI fueron la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, la creatinina sérica < 1 mg/dl, un QRS de 130-160 ms y la miocardiopatía no isquémica¹¹.

Es poco lo que se sabe acerca del efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento con DAI para los pacientes libres de eventos arrítmicos en el momento del recambio del dispositivo, así como del riesgo de muerte súbita cardiaca para los pacientes con FEVI recuperada. El ensayo prospectivo y multicéntrico INSURE¹² mostró que, en los pacientes sin una intervención previa del DAI en el momento del recambio, las frecuencias de activación de tratamiento apropiado tras 1, 2 y 3 años de seguimiento se estimaban en el 10,6, el 17,6 y el 21,4% respectivamente. Sin embargo, fue 2 veces inferior a la observada en los pacientes que ya habían tenido una intervención del DAI. Van Welsenes et al¹³ describieron una incidencia acumulada de tratamientos apropiados aplicados por el DAI por taquicardia/fibrilación ventricular del 14% en un seguimiento de 3 años. Un reciente estudio de Kini et al¹⁴, basado en una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes en prevención primaria sometidos a recambio electivo del generador del DAI en 2006-2013, ha demostrado que un 26% de esos pacientes ya no cumplían los criterios de indicación para el implante de DAI establecidos en las guías actuales. En este grupo no hubo tratamientos apropiados antes del reemplazo y se observó una mejora de la FEVI a $\geq 40\%$. Tiene aún más interés el hecho de que en otro 34% de los pacientes no se hubiera producido ningún tratamiento del DAI pero no se valorara de nuevo la FEVI en el momento del recambio. Los pacientes que no hubieran cumplido los criterios de DAI recibieron de todos modos tratamientos apropiados del DAI durante un seguimiento más prolongado, a pesar de que su frecuencia fue considerablemente inferior a la observada en un subgrupo de pacientes que continuaron estando en el grupo de riesgo alto según la FEVI (el 2,8 frente al 10,7% al año). Un seguimiento más largo, una media de 3 años, de un grupo de 59 pacientes que ya no cumplían los criterios para implante de DAI mostró que 4 de 5 habían recibido descargas del DAI por taquicardia/fibrilación ventricular.

El problema de la revaluación se hace aún más complicado con los pacientes con terapia de resincronización cardiaca (TRC), en los que se considera que el remodelado positivo y el aumento de la FEVI son un efecto esperado del tratamiento en sí. El efecto beneficioso aportado por la TRC con desfibrilador (TRC-D) está no solo en la reducción del riesgo de arritmia, sino predominantemente en una reducción del riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y, en consecuencia, prolongar la vida con mejor calidad. Manfredi et al¹⁵ presentaron un análisis retrospectivo de pacientes tratados con TRC-D con mejoría de la FEVI que no recibieron ningún tratamiento apropiado del DAI durante el primer año tras el implante. Para los pacientes con indicaciones de prevención primaria para el tratamiento con TRC-D, el riesgo estimado a 2 años de recibir un tratamiento apropiado fue del 3,3, el 2,5 y el 1,9% de los pacientes con aumento de la FEVI tras la TRC al 45, el 50 y el 55% respectivamente. En consecuencia, los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes superrespondedores a la TRC que presentan una casi normalización de la FEVI tienen bajo riesgo de arritmia ventricular y posterior necesidad de tratamiento con DAI. Podría predecirse esta normalización de la FEVI por el origen no isquémico de la miocardiopatía y por el valor superior de la FEVI basal.

Siguiendo en la línea de investigación centrada en identificar a los pacientes que se benefician del tratamiento con DAI, Fontenla et al¹⁶, en un artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, han descrito los factores clínicos asociados al tratamiento apropiado del DAI antes y tras 2 años del recambio del generador. Los autores señalan que se observaron arritmias ventriculares en el 62% de los pacientes en el momento de realizar el recambio y en el 20% de los pacientes durante los primeros 2 años siguientes al implante. Observaron que el sexo masculino, la cardiopatía estructural o la insuficiencia cardiaca y la ausencia de función de resincronización se asociaban de manera independiente a la aparición de arritmias y la necesidad de tratamiento. Este estudio plantea otro rompecabezas interesante en un problema de recambio del DAI/TRC-D, pero no está exento de limitaciones. La población del estudio procedía de un registro nacional multicéntrico y era muy heterogénea, con pacientes con DAI o TRC-D implantados con fines de prevención primaria (58%) o secundaria (42%) que tenían diversas enfermedades subyacentes, desde miocardiopatías con depresión de la función del ventrículo izquierdo hasta canalopatías. Parece claro que, en la práctica clínica, el riesgo de aparición de arritmias y la patogenia de este evento final son diferentes según cuál sea la enfermedad subyacente, a pesar de que los autores no observaron relación entre la arritmia y la FEVI. También resulta difícil comparar a los pacientes con DAI y TRC-D, sobre todo por lo que respecta a la insuficiencia cardiaca como covariable relacionada con la arritmia, ya que la propia TRC modifica esta covariable. La programación del DAI, que podría influir en los resultados, se dejó a criterio de los médicos encargados de los pacientes.

En resumen, Fontenla et al¹⁶ han planteado una importante cuestión clínica respecto a la reevaluación de los pacientes portadores de un DAI en el momento de realizar el recambio del dispositivo. Sin embargo, continúa abierta la cuestión de si un paciente que presenta una mejora de la función ventricular izquierda a lo largo del tiempo continúa teniendo un riesgo elevado de episodios arrítmicos prevenibles mediante un DAI. A pesar de que la mayoría de los médicos optarían por reemplazar el DAI con independencia de que el paciente cumpla o no los criterios para implantar, parece que ha llegado el momento de intensificar los esfuerzos por reestratificar a los pacientes con una mejora de la FEVI que no han recibido ningún tratamiento del DAI cuando llega el momento de sustituir el generador. Debe señalarse también que, aparte del problema clínico, se afronta un dilema ético al proponer que el DAI deja de ser necesario y dejar de lado la sustitución para los pacientes a los que anteriormente se ha recomendado el DAI como tratamiento que puede salvarles la vida. Es evidente que, de modo similar a lo que ocurre con el implante primario, la sustitución de un generador debe contar con la participación consciente del paciente y debe ir precedida de una explicación clara de todos los efectos beneficiosos y los riesgos asociados a la intervención^{1,17}.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Alzueta J, Fernández JM. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. IX Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66: 881-93.
- Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:288-96.
- Van Rees JB, Borleffs CJ, Van Welsenes GH, Van der Velde ET, Bax JJ, Van Erven L, et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart.* 2012;98:872-7.
- Kutyifa V, Kloppe A, Zareba W, Solomon SD, McNitt S, Polonsky S, et al. The influence of left ventricular ejection fraction on the effectiveness of cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:936-44.
- Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129:2380-7.
- Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD, et al; CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm.* 2010;7:229-35.
- Verma A, Wulffhart Z, Lakkireddy D, Khaykin Y, Kaplan A, Sarak B, et al. Incidence of left ventricular function improvement after primary prevention ICD implantation for non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a multicentre experience. *Heart.* 2010;96:510-5.
- Schaer B, Theuns DA, Sticherling C, Szili-Torok T, Osswald S, Jordaens L. Effect of implantable cardioverter-defibrillator on left ventricular ejection fraction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106: 1640-5.
- Naksuk N, Saab A, Li JM, Florea V, Akkaya M, Anand IS, et al. Incidence of appropriate shock in implantable cardioverter-defibrillator patients with improved ejection fraction. *J Card Fail.* 2013;19:426-30.
- Schliamser JE, Kadish AH, Subacius H, Shalaby A, Schaechter A, Levine J, et al; DEFINITE Investigators. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm.* 2013;10:838-46.
- Brenyo A, Barsheshet A, Kutyifa V, Ruwald AC, Rao M, Zareba W, et al. Predictors of spontaneous reverse remodeling in mild heart failure patients with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2014;7:565-72.
- Erkaptic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, et al; INSURE Investigators. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the Incidence free Survival after ICD Replacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2013;34:130-7.
- Van Welsenes GH, Van Rees JB, Thijssen J, Trines SA, Van Erven L, Schalij MJ, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: the need for defibrillator back-up after an event-free first battery service-life. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1346-50.
- Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter defibrillators at time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63: 2388-94.
- Manfredi JA, Al-Khatib SM, Shaw LK, Thomas L, Fogel RI, Padanilam B, et al. Association between left ventricular ejection fraction post-cardiac resynchronization treatment and subsequent implantable cardioverter defibrillator therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:257-64.
- Fontenla A, López Gil M, Martínez Ferrer J, Alzueta J, Fernández Lozano I, Viñolas X, et al. Perfil clínico e incidencia de arritmias ventriculares de los pacientes sometidos a recambio de generador de desfibrilador en España. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:986-92.
- Perefferrer Kleiner D, Sicras Mainar A, Villuendas Sabaté R, Alcalde Rodríguez O, Labata Salvador C, Bayes-Genis A. ¿Las descargas inapropiadas de desfibriladores automáticos implantables generan costes adicionales? *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:65-6.