

Razón y diseño del estudio “utilidad clínica del monitor cardíaco implantable en pacientes con enfermedad de Chagas”.

Estudio reveal Chagas

Rationale and Design “clinical utility of the implantable loop recorder in patients with Chagas disease “. Reveal Chagas study

Razão e projeto do estudo “utilidade clínica do monitor cardíaco implantável em pacientes com doença de Chagas”. Estudo reveal Chagas

Diego Ignacio Vanegas Cadavid ¹, Claudio Muratore ², José Carlos Pachón Mateos ³, Oscar Oseroff ⁴

Resumén: El estudio “Utilidad clínica del monitor cardíaco implantable en pacientes con Enfermedad de Chagas”. El Estudio Reveal Chagas es un estudio prospectivo e intervencionista a realizarse en varios centros de Latinoamérica con el propósito de estudiar el posible beneficio en la detección precoz de arritmias cardíacas (bradi y/o taquiarritmias) utilizando un monitor cardíaco implantable (MCI) en pacientes con Enfermedad de Chagas diagnosticados por serología, que cursen asintomáticos y/o mínimamente sintomáticos, que tengan trastornos electrocardiográficos y/o arrítmicos y que de manera inmediata no requieran el implante de un dispositivo de estimulación cardíaca y/o cardiodesfibrilador de acuerdo a las indicaciones universalmente aceptadas.

Descriptor: Enfermedad de Chagas, Monitor Cardíaco Implantable, Arritmias, Muerte Súbita

Abstract: *Rationale and Design “Clinical Utility of the Implantable Loop Recorder in Patients with Chagas Disease “. Reveal Chagas Study is a prospective, multi center, randomized study planned to be performed in Latin-America. The main objective is to look for potential benefits of an early detection of cardiac arrhythmias (brady/tachyarrhythmias) by means of an implantable Cardiac Monitor applied to Chagas Disease patients. The target population will be patients without or minimal expression of symptoms, with documented ECG abnormalities or cardiac arrhythmias, in whom there is no an accepted indication for immediate pacemaker, ICD or other cardiac device implant based on the international guidelines.*

Keywords: Chagas’ Disease, Implantable Cardiac Monitor, Arrhythmias, Sudden Death

Resumo: O estudo “Utilidade clínica do monitor cardíaco implantável em pacientes com Doença de Chagas”. O Estudo Reveal Chagas é um estudo prospectivo e intervencionista a ser realizado em vários centros da América Latina com o propósito de estudar o possível benefício na detecção precoce de arritmias cardíacas (bradi e/ou taquiarritmias) utilizando um monitor cardíaco implantável (MCI) em pacientes

Trabalho submetido no Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, Brasil. Hospital Castex, Buenos Aires. Argentina.

1 - Cardiologo - Electrofisiologo - Director Unidad de Electrofisiologia Hospital Militar Central. **2** - Consultor Científico - Medtronic Latin-America. **3** - MD, PhD Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo. Brasil - Director Registro Brasileiro de Marcapasos. **4** - Cardiologo - Electrofisiologo - Hospital Castex, Buenos Aires. Argentina.

Correspondência: Dr Claudio Muratore. Dirección: Pedro Moran 3538, Buenos Aires, Argentina. Tel: +5491156152224 E-mail: cmuratore@intramed.net

Supporte Financeiro: Medtronic Latin-America Inc.

Trabalho submetido em 6/2012 e publicado em 09/2012.

com Doença de Chagas diagnosticados por sorologia, que estejam assintomáticos e/ou minimamente sintomáticos, que tenham transtornos eletrocardiográficos e/ou arrítmicos e que, de maneira imediata, não demandem implante de um dispositivo de estimulação cardíaca e/ou cardiodesfibrilador de acordo com as indicações universalmente aceitas.

Descritores: Doença de Chagas, Monitor Cardíaco Implantável, Arritmias, Morte Súbita

Introducción

La enfermedad de Chagas es la causa infecciosa más común de afección del corazón en el hemisferio occidental. Según cálculos de la Organización Mundial para la Salud (OMS) se calcula que anualmente ocurren 45.000 muertes atribuibles a la enfermedad con un costo de 8 mil millones de dólares en pérdidas económicas debido a mortalidad temprana o incapacidad más gastos de 1.200 millones de dólares por atención médica a pacientes con esta enfermedad. La población de infectados asciende a cifras de 10-17 millones de personas¹, de las cuales aproximadamente 10-20% presentarán un cuadro de miocardiopatía con graves consecuencias y un 30-40% exhibirán síntomas subclínicos. La Enfermedad de Chagas ya no es un problema exclusivo de los países latinoamericanos donde la enfermedad es endémica sino también de otros países de Norteamérica y Europa debido a la migración. Se calcula que actualmente viven en Estados Unidos aproximadamente 300.000 pacientes infectados y en España dicha cifra se sitúa entre 40.000 y 67.000 (Rassi A, Jr). En estos países la Enfermedad de Chagas se adquiere vía transfusión de sangre o hemoderivados. La seropositividad para la Enfermedad de Chagas en donantes latinoamericanos es variable, siendo muy alta en países como Bolivia donde el 8% de las muestras fueron positivas. Lo anterior aunado a una implementación tan solo reciente de la prueba serológica para Enfermedad de Chagas en Europa, ha expuesto a pacientes receptores a un riesgo potencialmente alto de infección.

En los países endémicos la infección cursa con una fase aguda causada por la inoculación del parásito *-Tripanozoma Cruzi-* a través del insecto vector o *Triatómido*, generalmente autolimitada; posteriormente, viene la fase latente de la enfermedad que puede durar entre 10 y 20 años, tras la cual pueden aparecer las secuelas de la infección en el corazón debido a la localización del parásito en las fibras musculares del miocardio. Esta fase tardía de manifestaciones cardiovasculares es la fase crónica que trae las secuelas a diferentes niveles del corazón (músculo cardíaco, sistema eléctrico y sistema nervioso autónomo). Las principa-

les causas de muerte son la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada y la muerte súbita cardíaca^{2, 3}. Si bien se especula que las arritmias ventriculares malignas son la principal causa de muerte súbita no deberían descartarse las bradiarritmias y los eventos tromboembólicos^{4,5} que pueden llevar al paciente a requerir marcapasos, terapia de resincronización cardíaca (TRC) o un Desfibrilador Automático Implantable (DAI)^{6,7}.

Las alteraciones electrocardiográficas se presentan fundamentalmente en pacientes que van a desarrollar algún grado de miocardiopatía y/o alteraciones eléctricas mayores en la formación y/o conducción de los impulsos. Estas alteraciones están siempre presentes en aquellos con miocardiopatía chagásica dilatada y van desde la disfunción sinusal, los trastornos de la conducción intracardíaca a las arritmias atriales y principalmente ventriculares que amenazan la vida. Pueden observarse sin embargo, estas alteraciones electrocardiográficas y otras en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos. El bloqueo de rama derecha asociado casi siempre al hemibloqueo anterosuperior izquierdo es la anomalía de conducción intraventricular más frecuente. En un amplio espectro de pacientes, son frecuentes los grados más avanzados de bloqueo A-V, arritmias y fibrilación auricular (con bloqueo A-V completo asociado) y las arritmias ventriculares^{8,9}.

Los pacientes chagásicos tienen una mayor incidencia de muerte súbita cardíaca que la población general y se presenta mayoritariamente (y de manera paradójica) en sujetos asintomáticos y/o mínimamente sintomáticos^{10,11}.

El Monitor Cardíaco Implantable Reveal XT es un sistema de monitoreo implantable activado por el paciente y automático que graba el ECG subcutáneo y es indicado para pacientes con síndromes clínicos o situaciones de elevado riesgo de arritmias cardíacas y para pacientes que experimentan síntomas transitorios como mareo, palpitaciones, síncope y dolor de pecho que pueden sugerir una arritmia cardíaca^{12,13}.

Los beneficios teóricos del implante de un monitor cardíaco (ICM Reveal de Medtronic) en pacientes con enfermedad de Chagas asintomáti-

cos o mínimamente sintomáticos (condición subclínica) con trastornos electrocardiográficos como disfunción sinusal y/o trastornos de conducción intraventricular y/o arritmias auriculares y/o ventriculares no han sido evaluados en forma sistemática.

Métodos

Hipótesis de estudio

El estudio Reveal Chagas evaluará la hipótesis que la decisión de tratar (mediante fármacos y/o dispositivos eléctricos) a pacientes que reciben monitores cardíacos implantables durante el período de seguimiento será tomada en menor tiempo que para aquellos pacientes sin dicho monitor. El criterio de valoración principal es el tiempo hasta la primera decisión de tratar con un dispositivo implantable (IPG, CRT-P, ICD o CRT-D) o de prescribir medicación antiarrítmica.

Diseño del estudio

El estudio "Utilidad Clínica del Monitor Cardíaco Implantable en Pacientes con Enfermedad de Chagas" es un estudio prospectivo, aleatorizado e intervencionista que se realiza en 3 centros de Latinoamérica soportado por Medtronic Latinoamérica CRDM Management Division.

Conforme a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se incluirán 102 pacientes con Enfermedad de Chagas. Será una aleatorización 1:1 con dos ramas: uno con tratamiento estándar y el otro con un ICM y tratamiento estándar. La participación de los pacientes en el estudio durará 36 meses e incluirá la visita basal, visitas de aleatorización, implante y seguimiento a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses desde la aleatorización. Todos los pacientes serán evaluados de acuerdo con la incidencia de síntomas cardíacos.

El estudio debe ser aprobado por el comité de ética de cada institución y el organismo gubernamental pertinente de cada país participante. Los pacientes se considerarán inscriptos una vez que hayan firmado el Consentimiento Informado. Las visitas de seguimiento serán efectuadas en las instituciones participantes.

Los dispositivos ICM (Reveal Medtronic Inc.) utilizados en este estudio están a la venta en el mercado latinoamericano, y el estudio se realizará en cumplimiento del Plan de Investigación Clínica, de los acuerdos del estudio, de las etiquetas de los dispositivos aprobados y de todas las leyes y reglamentaciones pertinentes.

Puntos finales del estudio

El punto final primario del estudio es el tiempo transcurrido hasta la primera decisión de tratar

(mediante fármacos y/o dispositivos) al paciente por trastornos eléctricos (bradiarritmias / traquirritmias) entre los dos grupos aleatorizados.

Criterios de inclusión

Los pacientes deberán cumplir con los siguientes criterios para ser considerados aptos para la inclusión en este estudio:

- Tener Enfermedad de Chagas, confirmada por dos pruebas serológicas.
- Proveer pruebas mediante algunos de los siguientes métodos de diagnóstico: ECG en reposo, monitoreo Holter de 24 horas, estudio electrofisiológico, prueba de esfuerzo o registro de asa, de al menos un trastorno eléctrico que NO constituya una indicación para implante de marcapasos, cardiodesfibrilador (ICD) o mapeo y ablación por radiofrecuencia, consistente en: bradicardia sinusal mayor de 45 y menor de 60 lpm, pausa sinusal no mayor de 2,0 segundos, bloqueo sinoatrial de segundo grado, trastornos de conducción intraventricular tales como bloqueo de rama derecha, de rama izquierda, o una forma de bloqueo bifascicular, bloqueo A-V de primer grado o bloqueo A-V de segundo grado tipo I sin bradicardia extrema asociada, arritmias atriales y/o ventriculares relacionadas.
- Estar asintomático o tener síntomas mínimos inespecíficos aislados no consistentes con síncope, muerte súbita abortada, palpitaciones frecuentes y recurrentes, falla cardíaca, y edema de miembros inferiores.
- Tener fracción de eyección del ventrículo izquierdo >35%.
- Ser capaz de dar el consentimiento informado.
- Ser mayor de 21 años.
- Poder regresar para visitas de seguimiento según corresponda.

Criterios de exclusión

El paciente no podrá ser incluido en el estudio si existe alguna de las siguientes situaciones:

- Tener indicación Clase I o II (según las directrices de la AHA/HRS/ESC) para el implante definitivo de un marcapasos, cardiodesfibrilador o resincronizador cardíaco.
- Presentar causas extrínsecas de disfunción sinusal o bloqueo A-V.
- Presentar enfermedades infiltrativas del miocardio, como tumores o valvulopatías asociadas.

- Padecer alguna enfermedad concurrente limitante para el seguimiento o la evaluación.
- Tener secuelas de una embolia cerebral.
- Haber sido sometido a la ablación o aislamiento de venas pulmonares antes de la inclusión en el estudio.
- No poder ni desear cumplir con el seguimiento programado.
- Lesiones previas de la médula espinal o secuelas de trauma craneano.
- Antecedentes de epilepsia.
- Tratamiento farmacológico de otras enfermedades que modifiquen la función autonómica.
- Tener antecedentes de infarto de miocardio.
- Abuso de alcohol o farmacodependencia.
- Antecedentes de inestabilidad emocional, trastorno psiquiátrico inestable o estar en tratamiento por dichos trastornos.
- Tener implantado previamente un marcapasos, un cardiodesfibrilador o un sistema de resincronización cardíaca.
- Estar incluido en otro estudio de dispositivos o tener la intención de participar en otro estudio de dispositivos durante el curso de este estudio.
- Tener una condición clínica que limite la expectativa de vida a menos de 36 meses.
- Uso de drogas antiarrítmicas, salvo los betabloqueantes.

Tratamiento

Ambos grupos aleatorizados para el estudio (el grupo de atención médica estándar frente al de asistencia médica estándar con ICM) recibirán el tratamiento estándar según criterio del médico de cabecera de cada paciente. Los pacientes asignados a la rama de asistencia médica estándar con ICM solo tendrán el agregado del ICM para ayudar potencialmente a la detección de arritmias y/o trastornos en la formación o conducción del impulso cardíaco.

Aleatorización

Una vez cumplidos los criterios de inclusión y de exclusión, y obtenidos el consentimiento del paciente y los datos de la visita basal, los pacientes se registrarán en una base de datos en línea o directamente con el coordinador del estudio. La aleatorización se generará por medio de la base de datos de un modo 1:1 a lo largo de todo el estudio, ya sea para el grupo de atención médica estándar

con ECG y monitoreo con Holter o para el grupo Reveal (monitoreo continuo). La aleatorización se considerará el día 0 de participación en el estudio.

Como todos los pacientes que ingresan en el estudio deben estar mínimamente sintomáticos o asintomáticos con respecto a las manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Chagas, la necesidad de estratificación es reducida. Los pacientes se estratificarán solamente por la fracción de eyección (35-50% vs. >50%) y por la presencia de arritmia ventricular.

Información y programación del dispositivo

El Monitor Cardíaco Implantable (ICM) Medtronic Reveal XT, modelo 9529 es un equipo programable que monitorea continuamente el ECG de un paciente. El Reveal XT, el asistente al paciente de Reveal, el software FullView, y CareLink son manufacturados por Medtronic, Inc.

El Reveal XT registra la información cardíaca de las arritmias del paciente en respuesta a la activación manual y en forma automática. Una arritmia puede ser clasificada como bradiarritmia, asistolia o taquiarritmia ventricular, o taquiarritmia auricular/fibrilación auricular.

Las indicaciones actuales del monitor cardíaco implantable incluyen a pacientes con síndromes clínicos o con situaciones de un aumento del riesgo de arritmias cardíacas, y a pacientes que experimentan síntomas transitorios tales como mareo, palpitación, síncope, y dolor de pecho que pueden sugerir arritmia cardíaca.

Se recogerán los datos del implante que incluyen la ubicación del dispositivo y la orientación. El dispositivo debe ser programado de conformidad con los requisitos especificados en la figura 1. Se requieren estos ajustes hasta el cierre del estudio. Se recolectará toda la interrogación de datos guardada en disco (S2D) de cada paciente luego de la programación definitiva del Reveal XT, antes de ser dado de alta del hospital, por medio de la característica "Guardar en disco".

Los cambios en la programación se permitirán solo cuando sean clínicamente necesarios. Todos los cambios en los lineamientos de la programación deben estar documentados en los formularios electrónicos como desviaciones del estudio, que incluirán las razones para las desviaciones con el objetivo de que el paciente permanezca en el estudio.

Tamaño de la muestra

El punto final primario del estudio es el tiempo transcurrido hasta la primera decisión de tratar al paciente por trastornos eléctricos (bradiarritmias / taquiarritmias) entre los dos grupos aleatorizados. El tamaño de la muestra para evaluar la hipó-

tesis principal del estudio se calculó sobre la base de lo siguiente: Poder estadístico del 80%, dos colas, nivel de confianza del 95%, con un porcentaje de pérdida al seguimiento del 10%. Según la experiencia médica, se espera que el grupo con monitor implantable y el grupo testigo tengan el 30% y el 10% de pacientes con el criterio de valoración primario, respectivamente. En estas condiciones, se requiere un tamaño de muestra de 102 pacientes.

Análisis de información clínica

Las estadísticas descriptivas se calcularán para cada variable, que incluirá el porcentaje, desviación estándar, media, mínima y máxima para las variables continuas, y la cantidad y porcentaje de respuestas para las variables categóricas. También se enumerarán la cantidad de valores faltantes.

Cuando la distribución de variables no contemple el uso de parámetros estadísticos, podrán utilizarse enfoques no paramétricos o transformaciones de datos. Si se utilizan transformaciones de datos, esto debe indicarse en el informe clínico final.

Este estudio no intenta utilizar imputación de datos para valores faltantes. Sin embargo, si al momento del análisis se debe utilizar imputación de datos, la justificación y la metodología deberán especificarse en el informe clínico final.

Conclusión

El estudio Reveal Chagas es un estudio multicéntrico randomizado diseñado para evaluar la efectividad del monitor cardíaco implantable en sujetos con Enfermedad de Chagas y trastornos arrítmicos en la toma de decisión médica de un tratamiento antiarrítmico farmacológico y/o no farmacológico precoz.

Bibliografía

1. World Health Organization. Control of Chagas' disease. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 811. Geneva. 1991
2. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035-1060

3. Mota EA, Guimaraes AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 429-440

4. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.

5. Aras R, de Matta JA, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003; 8:411-413.

6. Vanegas Cadavid DI. Marcapassos na doença de Chagas. *Rev Latino Americana MCP y Arritmias*. 2008;21:70-76.

7. Muratore C, Batista Sa L, Chiale P, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11(2):164-168.

8. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira G, Alonso DR. Histopathology of the conduction tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978;93:316-324.

9. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac Arrhythmias in Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4: 596-598.

10. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulación* 1956;14:1035-60

11. Mota EA, Guimaraes AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:429-40

12. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.

13. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-87.