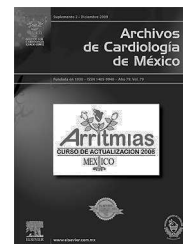


## Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



### RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

## Beneficios clínicos de la resincronización cardiaca

Milton E. Guevara-Valdivia

*Jefe del Servicio de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. UMAE. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. CMN La Raza, IMSS.*

Recibido el 26 de agosto de 2009; aceptado el 17 de septiembre de 2009.

#### PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca;  
Terapia de  
resincronización  
biventricular;  
Morbilidad; Mortalidad.

#### KEY WORDS

Heart failure; Cardiac  
resynchronization  
therapy; Morbidity;  
Mortality.

#### Resumen

A pesar de la mejoría en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, en muchos pacientes no es posible mejorar los graves síntomas persistentes, por lo que el pronóstico conserva su condición de reservado. Uno de los avances más recientes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la terapia de resincronización biventricular (*TRBiv*). Grandes ensayos clínicos demostraron disminución de la morbilidad y la mortalidad con la *TRBiv* en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave, refractaria a tratamiento farmacológico, con una clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 35% o menor con un QRS cuya duración es de 120 ms o mayor.

#### Clinical benefit in cardiac resynchronization

#### Abstract

Despite the improvement in pharmacologic treatment of heart failure, many patients continue to have severe persistent symptoms, and their prognosis remains poor. One of the most recent advances in heart failure management is the concept of cardiac resynchronization therapy (CRT). Large clinical trials have demonstrated morbidity and mortality benefits of CRT in patients with moderate to severe drug refractory heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class III or IV), and ejection fraction  $\leq 35\%$  with QRS duration  $\geq 120$  ms.

### Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad incapacitante que limita la vida diaria del paciente y cuya evolución es mortal; asimismo, determina un incremento importante de los costos del tratamiento médico, farmacológico y de las múltiples hospitalizaciones. La disminución en la morbimortalidad lograda con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los beta-bloqueadores (BB) es impresionante, a tal punto que en

la actualidad no prescribirlos en ausencia de contraindicación puede ser deletéreo. El trasplante cardíaco constituye una alternativa en estos pacientes; sin embargo, pese a estas ventajas, el pronóstico general sigue siendo reservado.<sup>1</sup>

Por otro lado, la terapia de resincronización biventricular (*TRBiv*) constituye una alternativa en aquellos pacientes con datos de IC que tienen un intervalo PR prolongado y además un bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH); esta complicación se comprueba

*Correspondencia:* Dr. Milton E. Guevara Valdivia. Servicio de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. UMAE. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. CMN La Raza. IMSS. Seris esq. Zaachila. Col. La Raza. Azcapotzalco. CP 02990. México, D. F. Teléfono 57245900, Ext. 23078. *Correo electrónico:* mylton@yahoo.com

hasta en 30% de los pacientes, según lo demostrado por los electrocardiogramas de reposo. Además de lo anterior, la TRBiv cobra mayor valor en pacientes que presentan una cardiomegalia grado II o III con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida y diámetros diastólicos en el ecocardiograma de 60 mm o mayores. Estos pacientes parecen beneficiarse con la estimulación sincrónica de ambos ventrículos, un recurso terapéutico que busca corregir alteraciones mecánicas como la asincronía ventricular.<sup>2</sup>

## Estimulación biventricular

En 1994, Cazeau describió estudios previos sobre la estimulación biventricular epicárdica en un paciente con IC refractaria al tratamiento farmacológico, quien respondió a la estimulación de las cuatro cámaras cardíacas.<sup>2</sup> En 1995, Foster y colaboradores investigaron la estimulación cardíaca aplicada a pacientes sometidos a cirugía de revascularización arterial coronaria, para lo cual utilizaron diferentes combinaciones de estimulación auriculoventricular, tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo. Estos autores encontraron que el máximo beneficio hemodinámico se consiguió con la combinación de estimulación auricular y biventricular. Es conocido que los pacientes con IC presentan asincronía interventricular; de allí que el beneficio consista en incrementar la eficiencia del corazón como bomba. Esta hipótesis fue probada en estudios hemodinámicos en los que las pruebas mostraron en forma consistente incremento en el gasto cardíaco y disminución en la presión capilar pulmonar cuando los pacientes fueron cambiados de la estimulación ventricular derecha habitual a la estimulación biventricular simultánea.<sup>2</sup>

En 1998, Daubert y colaboradores demostraron que la pared libre del ventrículo izquierdo (VI) podría ser estimulada a largo plazo mediante un catéter electrodo introducido por vía venosa. Estos autores informaron sobre la factibilidad de hacer pasar un electrodo unipolar a través del seno coronario (SC) y colocarlo en la vena epicárdica de la pared lateral del VI para estimularlo en forma permanente. Esta técnica mostró beneficios hemodinámicos en pacientes sin la morbilidad observada con la toracotomía, por lo cual impulsó esta nueva forma de tratamiento en pacientes con IC; la técnica se conoce como TRBiv.<sup>2,3</sup>

## ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes que se benefician con la resincronización cardíaca?

Hay un grupo de pacientes que se mantiene muy sintomático con disnea de mínimo esfuerzo o de reposo y obvias limitaciones en la actividad de la vida diaria, caquexia y repetidas hospitalizaciones para un tratamiento intensivo. Además, un tercio de ellos presenta un trastorno de la conducción intraventricular que en casi todos se manifiesta por un BCRIHH. Las alteraciones en la contracción ventricular que origina el BCRIHH conducen a un deterioro hemodinámico que se suma a la disfunción ventricular presente; en tanto, otras áreas que se activan en forma precoz se contraen con carga baja y así contribuye poco a la expulsión. Las áreas de activación y contracción tardía determinan

el estiramiento de las áreas precoces ya relajadas, lo que contribuye a una mecánica ventricular ineficaz. De hecho, el BCRIHH es un factor pronóstico negativo independiente que multiplica cinco veces la mortalidad.

La identificación del paciente que se beneficiará con la terapia de resincronización es un objetivo de vital importancia para obtener resultados clínicos apropiados y una buena relación entre costo y efectividad. Dado que en todos los estudios y series se observa una tasa elevada de no respondedores a la terapia, parece claro que no hay una forma sencilla y convencional de definir cuáles pacientes se beneficiarán. Para ello se emplean diferentes criterios, como tratar de cuantificar la asincronía del ventrículo izquierdo y después lograr su corrección en el mayor grado posible. Si se analizan los diferentes estudios realizados hasta este momento, el paciente que más se beneficiará con la TRBiv es aquél con miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica importante, es decir, con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35%, con diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm, clase funcional de la NYHA III o IV e IC sintomática refractaria al tratamiento médico óptimo. No obstante, todos los estudios clínicos decantan alrededor de 30% de pacientes que no mejoran con la TRBiv, sin predictores de fracaso o éxito claros. Pese a que la duración del complejo QRS ha sido referencia de indicación del dispositivo así como de eficacia de la resincronización, no es predictora de éxito a la terapia. Hay diversas explicaciones posibles; una es que el BCRIHH puede ser heterogéneo y agrupa a patrones de activación que pueden ser distintos; otra se relaciona con la cardiopatía subyacente, ya que la respuesta puede ser distinta en presencia de miocardiopatía dilatada o isquémica, así como la activación y contracción ventricular. También es importante valorar el efecto de la estimulación sobre el ventrículo izquierdo y sobre la insuficiencia mitral (IM). Los pacientes que reciben terapia de resincronización suelen tener complejos QRS con una duración entre 120 y 200 ms.<sup>2,5,6</sup>

## Beneficios de la resincronización cardíaca

En la década de los años noventa, varios estudios informaron sobre los beneficios hemodinámicos agudos con la estimulación biventricular; en particular se observó una reducción de la presión de llenado del VI, disminución de la IM, mejoría de la FEVI y aumento en el índice cardíaco.<sup>3</sup>

Estos beneficios dieron pauta a otros estudios para examinar los efectos a corto plazo de la estimulación biventricular en pacientes con IC (NYHA III/IV) y disincronía eléctrica (QRS  $\geq$  120 ms). Estos estudios demostraron una mejoría de la calidad de vida (QOL) en la prueba de caminata de los 6 min (6MWT), mejoría en el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y en la clase funcional. Empero, estos estudios no fueron controlados, aleatorizados o cegados, con la única excepción del estudio *The Pacing Therapy for Congestive Heart Failure* (PATH-CHF), que fue un estudio cruzado ciego. Recientemente, grandes ensayos clínicos aleatorizados confirmaron la disminución en la morbimortalidad como beneficio de la TRBiv.<sup>6,7</sup>

El estudio MUSTIC (*MultiSite Stimulation in Cardiomyopathy*) fue el primer ensayo aleatorizado de TRBiv. Se

trata de un estudio simple, ciego y cruzado que incluyó 75 pacientes con IC en clase funcional III de la NYHA, FEVI menor de 35%, diámetro diastólico final del VI mayor de 60 mm, con ritmo sinusal (RS) o fibrilación auricular (FA) y duración del QRS mayor de 150 ms. Estos pacientes fueron asignados al azar por un periodo de tres meses a *TRBiv* o ritmo de marcapaso a 40 latidos por minuto (lpm). Los investigadores demostraron que la *TRBiv* fue seguida por 20% de mejoría en la prueba de caminata de los 6 minutos y de 17% en los pacientes en RS comparado con el grupo en FA (diferencia con significancia estadística). Además, se presentó mejoría significativa en la prueba de calidad de vida, en la clase funcional, 8% de aumento en el  $VO_2$  y se redujo la hospitalización en dos terceras partes tanto en los grupos en RS como en FA.<sup>7-9</sup>

El estudio MIRACLE (*Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation*) fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y con grupos paralelos. Analizó durante los primeros seis meses la eficacia y la seguridad de la *TRBiv* respecto a la clase funcional de la NYHA, la prueba de calidad de vida (*Minnesota Living with Heart Failure questionnaire*) y la prueba de caminata de los 6 minutos. Los investigadores reclutaron 453 pacientes con IC grave (NYHA clase funcional III/IV), FEVI de 35% o menor, diámetro diastólico final del VI de 55 mm o mayor y duración del QRS de 130 ms o mayor. En el grupo de *TRBiv*, los pacientes mostraron mejoría estadísticamente significativa en la clase funcional de la NYHA y en la prueba de caminata de 6 minutos (aumentó en 29 min) y en el cuestionario de calidad de vida (mejoró 9 puntos). La FEVI aumentó 4.8%, con reducción en el diámetro del VI y disminución de la IM. La prueba de esfuerzo aumentó hasta 62 segundos y el consumo de oxígeno 0.9 ml/kg/min, con un menor número de hospitalizaciones en el grupo de *TRBiv* (8% vs. 15%).<sup>7-9</sup>

El CONTAK CD fue un estudio aleatorizado doble ciego que examinó la seguridad y eficacia de la *TRBiv* cuando se combina con un desfibrilador automático implantable (DAI). Se seleccionaron 490 pacientes, a quienes se les implantó un dispositivo capaz de proporcionar la terapia de *TRBiv* + DAI. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: clase funcional II-IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor, duración del QRS de 120 ms o mayor y una indicación convencional del DAI por taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV). Los pacientes fueron asignados al azar para activar o desactivar la terapia de *TRBiv* por un periodo de tres y seis meses. El estudio fue diseñado para demostrar una reducción de 25% en la progresión de la IC, definida como todas las causas de mortalidad, hospitalización por IC y TV/FV que requirieron la intervención del DAI. Aunque este estudio no mostró un valor de *p* estadísticamente significativo (*p* = 0.35), hubo 15% de reducción en el objetivo principal, que fue compuesto por la *TRBiv* en los pacientes que mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el consumo de  $VO_2$  (0.8 ml/kg/min vs. 0.0 ml/kg/min, *p* = 0.030) y en la prueba de caminata de los 6 minutos (*p* = 0.043). Cambios en la clase funcional y en la prueba de calidad de vida tuvieron una puntuación que no alcanzó significancia estadística.<sup>7-9</sup> Este estudio fue diferente al MIRACLE, en el que se incluyeron pacientes con clase funcional II de la NYHA, que fue la variable principal de evaluación, mientras que la calidad de vida y la prueba de caminata de los seis minutos eran puntos secundarios en el estudio.

El MIRACLE ICD examinó el efecto de la *TRBiv* + DAI en pacientes con IC en clase funcional III-IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor, QRS de 130 ms o mayor y diámetro diastólico final del VI de 55 mm o más. La terapia con *TRBiv* mejoró en forma significativa la capacidad funcional (*p* = 0.007) y el aumento de  $VO_2$  pico en 1.1 ml/kg/min (*p* = 0.04), además de una mejoría en la prueba de calidad de vida de 17.5 puntos en comparación con una mejoría de 11 puntos en el grupo control (*p* = 0.02). A diferencia de otros, este estudio no muestra ninguna mejoría significativa en la prueba de caminata de los 6 minutos, hospitalización por IC y FEVI. No se sabe si estas diferencias obedezcan al hecho de que en el estudio se incluyeron pacientes con deterioro más avanzado y menos posibilidades de beneficiarse con la remodelación *TRBiv*.<sup>7-9</sup>

Todos los ensayos antes mencionados evaluaron la mejoría de los síntomas en los pacientes con CRT; frente a ellos, dos ensayos (COMPANION y CARE-HF) evaluaron además la mejoría en las tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>7-9</sup>

El estudio COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*) fue un estudio controlado aleatorizado en el que los pacientes con IC en clase funcional III o IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor y duración del QRS de 120 ms o mayor fueron asignados al azar para recibir tratamiento farmacológico óptimo solo o en combinación con terapia de *TRBiv*, o de *TRBiv* + DAI. El riesgo de muerte u hospitalización por IC se redujo en 34% en el grupo de terapia con *TRBiv* (*p* < 0.002) y en 40% en el grupo de *TRBiv* + DAI (*p* < 0.001) comparados con el grupo de tratamiento farmacológico óptimo. La terapia con *TRBiv* disminuye el riesgo de muerte por cualquier causa en 24% (*p* = 0.059), mientras que la terapia con *TRBiv* + DAI disminuyó de manera significativa el riesgo hasta en 36% (*p* = 0.003). La igualdad de beneficios se observó tanto en pacientes con etiología isquémica como no isquémica.<sup>8,9</sup>

En el estudio CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) se incluyeron 813 pacientes con IC sintomática que pertenecieran de manera predominante a la clase funcional III de la NYHA, pese a recibir tratamiento farmacológico óptimo; se los aleatorizó para recibir sólo tratamiento farmacológico óptimo o con *TRBiv*. Para ser incluidos, los pacientes debían tener una FEVI de 35% o menor, QRS con duración de 150 ms o mayor o con duración entre 120 y 150 ms, y dos de tres criterios ecocardiográficos para disincronía (retraso preexpulsivo aórtico de más de 140 ms, retraso mecánico interventricular > 40 ms y retardo de la activación de la pared posterolateral del VI).

La variable principal de evaluación fue el tiempo de muerte o de hospitalización de urgencia para un evento cardiovascular. Tras un seguimiento medio de 29.4 meses, el objetivo principal se alcanzó en 39% de los pacientes en el grupo de *TRBiv* en comparación con el 55% para el grupo de tratamiento farmacológico óptimo.<sup>8,9</sup>

Varias primicias importantes se lograron en este estudio,<sup>7</sup> como el de ser el primer estudio que demostró beneficios para la terapia *TRBiv* o sólo con respecto a la supervivencia como un único punto final, además de demostrar beneficios para *TRBiv* de hasta 18 meses. Por otro lado se evidenciaron medidas neurohormonales (por ejemplo, N terminal del péptido natriurético cerebral [NT-BNP]) que mejoraron de manera espectacular con *TRBiv* y por

último el primer estudio que utilizó medidas directas de disincronía como criterios de inclusión.<sup>7-9</sup>

Los dos últimos grandes estudios a largo plazo (COMPANION y CARE-HF) proporcionan una buena evidencia de que la *TRBiv* sola o con DAI reduce la mortalidad y la hospitalización de pacientes con IC en ritmo sinusal. El beneficio de la *TRBiv* + DAI fue aún más evidente con la observación del estudio COMPANION, en el que 36% de las muertes en el grupo *TRBiv* fueron súbitas, muy similar a la de 35% del CARE-HF. La ausencia del respaldo de un DAI en los dos estudios muestra que a pesar de los evidentes beneficios de la terapia *TRBiv*, un tercio de las muertes se debió a muerte súbita. El grupo de DAI + *TRBiv* del COMPANION disminuyó la incidencia de muerte súbita cardíaca hasta 16%. En términos absolutos, la mortalidad fue de 7% de los pacientes en el grupo de *TRBiv* del CARE-HF comparado con sólo 2.9% en el grupo de *TRBiv* + DAI del estudio COMPANION.<sup>7-9</sup>

## Conclusiones

En resumen, los ensayos con un total de más de 4000 pacientes han demostrado beneficio inequívoco para la terapia de resincronización biventricular en el tratamiento de pacientes en fase terminal de insuficiencia cardíaca refractarios al tratamiento farmacológico y se considera el QRS ancho como un indicador de disincronía. La terapia de CRT mejora la clase funcional de la NYHA, la calidad de vida, el consumo de oxígeno, la FEVI, reduce el diámetro diastólico final del VI y la insuficiencia mitral, además de reducir las hospitalizaciones y, lo más importante, disminuye la mortalidad.

## Bibliografía

1. Nessler J, Skrzypek A. Chronic heart failure in the elderly: a current medical problem. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:572-80.
2. Guevara Valdivia ME. La resincronización ventricular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:S60-5.
3. Iturralde TP, Guevara VM. La resincronización biventricular en el tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(S2):188-(S2)192.
4. Guevara Valdivia ME. Marcapasos cardíacos, resincronizadores biventriculares y desfibriladores automáticos implantables. En: Vargas Barrón J, editor: *Tratado de cardiología*. Sociedad Mexicana de Cardiología. México, D. F., Editorial Intersistemas 2006. pp.355-363
5. Sociedad Mexicana de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca AC. *Guías de práctica médica en arritmias cardíacas*, 2007.
6. Khan NG, Curtis AB, Herweg B, Barold SS. Do the official guidelines for cardiac resynchronization therapy need to be changed? En: Barold SS, Ritter P, (eds.): *Devices for cardiac resynchronization: technologic and clinical aspects*. Springer Science + Business Media. LLC 2008, pp.3-15.
7. Barold SS, Herweg B. Update of cardiac resynchronization trials. En: Barold SS, Ritter P, (eds.): *Devices for cardiac resynchronization: technologic and clinical aspects*. Springer Science + Business Media. LLC 2008;pp.95-104.
8. Albouaini K, Egred M, Rao A, Alahmar A, Wright DJ. Cardiac resynchronization therapy: evidence based benefits and patient selection. *Eur J Intern Med* 2008;19(3):165-72.
9. Rossi A, Rossi G, Piacenti M, Startari U, Panchetti L, Morales MA. The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials. *Heart Vessels* 2008;23(4):217-23.