



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocore](http://www.elsevier.es/cardiocore)



## Preguntas y respuestas

# Resincronización cardíaca ¿cuáles son las perspectivas de futuro?

## Cardiac resynchronization: Which are the perspectives for the future?

Eduardo de Teresa\*, Javier Alzueta y Fernando Cabrera-Bueno

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2009

Aceptado el 25 de octubre de 2009

On-line el 8 de febrero de 2010

### Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un problema sanitario de primera magnitud. Según el estudio PRICE, su prevalencia en España alcanza al 7-8% de la población por encima de los 45 años<sup>1</sup>. En Andalucía la situación es peor<sup>2</sup> en este sentido que en otras zonas de España, por lo que se hace obligado emplear, para paliar sus consecuencias, todos los recursos terapéuticos, entre los cuales se halla la resincronización cardíaca.

### Fundamentos de la resincronización cardíaca

La adecuada y eficiente contracción cardíaca requiere de la actuación conjunta de múltiples mecanismos, cuya integridad puede verse afectada en diferentes situaciones. Por ejemplo, la activación eléctrica y la consiguiente contracción mecánica de ambos ventrículos tiene lugar de forma sincrónica; en algunas circunstancias, como sucede en el bloqueo de rama izquierda (BRI), la activación del ventrículo izquierdo

(VI) se encuentra retrasada con respecto a la del ventrículo derecho (VD) y, lo que es peor, a la del tabique interventricular. Ello ocasiona una contracción asincrónica de ambos ventrículos, que si bien no suele tener consecuencias graves en personas con función cardíaca normal, puede suponer un motivo de empeoramiento clínico en pacientes con IC. Por otra parte, se sabe que hasta un tercio de pacientes con IC presentan BRI.

Hace más de 25 años, trabajos de nuestro grupo demostraron que: 1) la estimulación eléctrica en el VI con un electrodo epicárdico, sincronizada con la activación del VD, podía revertir el patrón electrocardiográfico de BRI y mejorar la función del VI y el gasto cardíaco<sup>3</sup>; 2) la estimulación eléctrica del VD a través de electrodos transtorácicos simulaba el patrón de BRI y reducía la fracción de eyección del VI (FEVI), mientras que la estimulación en el VI o biventricular simulaba la situación normal que tenía lugar durante el ritmo sinusal<sup>4</sup>. Años más tarde, Cazeau et al<sup>5</sup>, empleando diseños específicos de electrodos de implantación en el sistema venoso coronario y marcapasos fabricados ad hoc, aplicaron estos principios a pacientes con IC severa y BRI. Había nacido la *cardiac resynchronization therapy* (CRT, 'terapia de

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edeteresa@secardiologia.es (E. de Teresa).

resincronización cardíaca'). Un gráfico interactivo animado sobre los principios de la CRT puede verse en:

[http://content.nejm.org/content/vol355/issue3/images/data/288/DC1/NEJM\\_Jarcho\\_288v1.swf](http://content.nejm.org/content/vol355/issue3/images/data/288/DC1/NEJM_Jarcho_288v1.swf)

## ¿En qué consiste la resincronización cardíaca?

La CRT consiste en la inducción mediante estimulación eléctrica de una contracción simultánea de ambos ventrículos, de forma que se revierta el deterioro que sobre la eficiencia mecánica de la activación cardíaca provoca la contracción no sincrónica que tiene lugar en casos como —pero no exclusivamente— el BRI. Para ello, se emplean marcapasos tricamerales, capaces de detectar y estimular en la aurícula, el VD y el VI. Los cables de la aurícula derecha y el VD se implantan de forma convencional, y el del VI se introduce a través del seno coronario hasta colocarse en una vena apropiada del sistema venoso coronario, de forma que se encuentre en contacto a través de la pared venosa con el epicardio del VI. La estimulación se realiza de forma que tras la activación auricular, ya sea ésta una onda P espontánea detectada por el sistema o una estimulación atrial del marcapaso, se programa un intervalo A-V corto para que la estimulación ventricular artificial se anticipe a la estimulación a través del sistema His-Purkinje. Los estímulos aplicados a ambos ventrículos son simultáneos. Las consecuencias en un paciente con función ventricular normal y sin IC serían un estrechamiento del QRS y una modesta mejoría de la FEVI y del gasto cardíaco; sin embargo, en un paciente con IC, esa pequeña mejoría, que en ocasiones no es tan pequeña, se traduce en una importante mejoría clínica.

La implantación requiere experiencia y una curva de aprendizaje, siendo los resultados mejores en laboratorios con personal entrenado. Se realiza bajo anestesia local, siendo el punto más importante la correcta colocación del electrodo de VI. En un 3-10% de los casos, dependiendo de la experiencia del laboratorio, no se puede implantar este electrodo en una posición adecuada y, si la situación lo requiere, se debe recurrir a una toracotomía para ello<sup>6</sup>. Un no despreciable porcentaje de pacientes candidatos a resincronización lo son también a la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI), en cuyo caso se emplean sistemas con ambas capacidades; la implantación en estos casos es algo más compleja. En un reciente registro europeo, el porcentaje de pacientes resincronizados de esta forma fue superior al 70%<sup>7</sup>.

Entre las complicaciones potenciales de la implantación hay que citar, como más severas, la disección o la perforación del seno coronario o de una vena cardíaca, que puede originar hemopericardio y taponamiento cardíaco. Esta complicación sucede en menos del 1% de los casos. Otras complicaciones posibles son la estimulación del nervio frénico izquierdo y, consecuentemente, del hemidiafragma de ese lado, el neumotórax y el bloqueo cardíaco. En conjunto, el procedimiento es seguro, habiéndose reportado una mortalidad global del 0,4%<sup>6</sup>.

## Evidencias y resultados clínicos

La respuesta hemodinámica a la resincronización cardíaca incluye un incremento en la velocidad de ascenso de la presión ventricular izquierda, un aumento de la presión del pulso, del volumen y trabajo del latido del VI, así como del índice cardíaco, junto con una reducción de la presión de enclavamiento pulmonar. Desde el punto de vista clínico da lugar a una mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida, mejoría que puede ser ya evidente un mes después del implante. También se produce un remodelado inverso, que ya es evidente a medio plazo, consistente en reducción de los diámetros del VI y mejoría de la fracción de eyección. La reducción de la mortalidad se demostró en el estudio CARE-HF<sup>8</sup>, que incluyó a pacientes en ritmo sinusal, una FEVI igual o menor del 35%, grado funcional III-IV de la NYHA y QRS de al menos 120 ms, si bien si éste estaba entre 120 y 150 ms, se requerían criterios adicionales de asincronía. Tras un seguimiento medio de 30 meses, se apreció una significativa (estadística y clínica) reducción de la mortalidad (cociente de probabilidad: 0,64;  $p < 0,002$ ). Es interesante señalar que una tercera parte de las muertes en el grupo que recibió el resincronizador fueron muertes súbitas, lo que hace atractiva la posibilidad de implantar un dispositivo que incorpore DAI. El estudio COMPANION<sup>9</sup>, en la rama de CRT aislada, detectó también una reducción de mortalidad, pero esta vez sin alcanzar significación estadística (cociente de probabilidad: 0,76;  $p = 0,06$ ).

## Indicaciones

Las indicaciones de las distintas sociedades científicas son muy similares<sup>10,11</sup> (tabla 1) y básicamente comprenden a los pacientes del tipo de los incluidos en los grandes estudios: IC de cualquier etiología, sintomática (grado funcional III-IV) pese a tratamiento médico o revascularizador óptimo, que debe incluir al menos un diurético, un betabloqueante y un IECA o un ARA II, función sistólica ventricular deprimida del VI (FEVI  $\leq 35\%$ ) y QRS ancho ( $\geq 120$  ms). La presencia de ritmo sinusal era un requisito inicial, pues los pacientes con fibrilación auricular fueron excluidos de gran parte de los ensayos clínicos, aunque no parece que exista ninguna razón lógica por la cual no pudiesen beneficiarse de este tratamiento. De hecho, existen datos que así lo sugieren<sup>12</sup>, aunque no son tan consistentes como los que poseemos en ritmo sinusal. En todo caso, la resincronización en fibrilación auricular debería acompañarse de una ablación del nodo A-V para asegurarse que la activación ventricular se realiza a través del marcapaso.

Entre un 20 y un 30% de los pacientes no responde a la resincronización, por lo que se han realizado múltiples intentos para encontrar parámetros que permitiesen discriminar entre respondedores y no respondedores futuros. Se ha sugerido que la presencia de disincronía mecánica detectada mediante ecocardiografía sería mejor que el simple ensanchamiento del QRS, aunque no existe consenso sobre los distintos —y numerosos— índices empleados. En el extremo opuesto, existe hasta un 10% de hiperrespondedores que

**Tabla 1 – Recomendaciones de la American College of Cardiology y de la European Society of Cardiology sobre resincronización cardíaca**

|                     | ACC <sup>10</sup>  | ESC <sup>11</sup>  |
|---------------------|--|--|
| Indicación tipo I   | IC en GF III-IV pese a tratamiento óptimo, FEVI $\leq$ 35%, en ritmo sinusal y con QRS $\geq$ 0,12 s, CRT con o sin desfibrilador (nivel de evidencia A)   | IC en GF III-IV pese a tratamiento óptimo, FEVI $\leq$ 35%, y con QRS $\geq$ 0,12 s, independientemente del ritmo, CRT preferentemente con desfibrilador si la expectativa de vida con buena capacidad funcional es superior a un año (nivel de evidencia A) |
| Indicación tipo IIa | IC en GF III-IV pese a tratamiento óptimo, FEVI $\leq$ 35%, en fibrilación auricular y con QRS $\geq$ 0,12 s, CRT con o sin desfibrilador (nivel de evidencia B).<br>IC en GF III-IV pese a tratamiento óptimo, FEVI $\leq$ 35%, con dependencia de marcapaso (nivel de evidencia C) | IC en GF III-IV pese a tratamiento óptimo, FEVI $\leq$ 35%, o dilatación ventricular izquierda, CRT si existe indicación de marcapaso (nivel de evidencia C)   |
| Indicación tipo IIb |  | Casos aislados de IM para mejorar la geometría y la disincronía ventricular y reducir la IM (nivel de evidencia C)   |

ACC: American College of Cardiology; CRT: terapia de resincronización cardíaca; ESC: European Society of Cardiology; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GF: grado funcional; IC: insuficiencia cardíaca; IM: insuficiencia mitral.

presentan mejorías espectaculares y prácticamente normalizan la función del VI tras la implantación del dispositivo. Aunque no puede descartarse que en algunos casos se trate de mejoría espontánea al margen del tratamiento, hay casos documentados en que la FEVI vuelve a deteriorarse al cesar la resincronización.

### Cuidados y seguimiento

Tras la implantación se procede a una programación del intervalo A-V y, en ciertos casos, del retraso entre la estimulación de ambos ventrículos con objeto de optimizar el impacto hemodinámico en cada paciente. Esto se hace con control ecocardiográfico de acuerdo con índices preestablecidos. El seguimiento incluye el control del dispositivo como sucede con cualquier otro tipo de marcapaso: análisis de umbrales, sensibilidad y duración de la batería. Además, debe comprobarse que se mantiene la estimulación de ambos ventrículos. La pérdida de estimulación del VI por desplazamiento del electrodo correspondiente hace que se pierda la resincronización, lo que con frecuencia se traduce en un empeoramiento clínico del paciente. El cambio de morfología del ECG, aunque no siempre aparente, puede ayudarnos a diagnosticar esta complicación. Otras complicaciones son la infección del sistema o las taquiarritmias auriculares. Como sucede con otros marcapasos, deben evitarse las interferencias eléctricas (electrocauterio, motores eléctricos, campos electromagnéticos de sistemas de seguridad, etc.). Aunque existen datos controvertidos, no está establecida la seguridad de la resonancia magnética nuclear.

La vida útil del generador varía, dependiendo de modelos, programación y si se trata de un resincronizador-desfibrilador, entre cuatro y siete años, al cabo de los cuales debe procederse al reemplazo de la batería; habitualmente éste es un procedimiento sencillo, puesto que no es necesario reemplazar los electrodos, pero no debe olvidarse que el

riesgo de infección se incrementa con el número de reemplazos sucesivos.

### Perspectivas futuras

Una vez establecidas de forma sólida las indicaciones «clásicas» de resincronización, se abre la puerta para investigar si otros pacientes podrían beneficiarse de ella. En este sentido, el reciente estudio MADIT-CRT<sup>13</sup> ha demostrado que pacientes con indicación de desfibrilador y con criterios de resincronización —excepto que se encontraran asintomáticos o paucisintomáticos (grado funcional I-II)— presentaban una significativa reducción de la morbimortalidad cuando el DAI incorporaba resincronización. Es probable que este importante estudio sirva para una modificación de las guías que previsiblemente incluirán, en un próximo futuro, la indicación de resincronización en pacientes poco sintomáticos, con FEVI reducida y QRS ancho.

El empleo de resincronización en pacientes con indicación de marcapaso es otro tema de interés para el futuro. En pacientes con función ventricular deprimida, la implantación de un marcapaso convencional con estimulación en VD da lugar a un ensanchamiento del QRS con un patrón similar al del BRI, lo que empeora algo la función ventricular izquierda. En otras palabras, esta estimulación *desincroniza* la activación ventricular. Se ha especulado que la implantación de un resincronizador en lugar de un marcapaso convencional podría evitar esos efectos, impidiendo o retrasando el remodelado ventricular izquierdo progresivo. Los resultados de estudios iniciales han sido conflictivos hasta ahora. Mientras que el estudio PAVE en pacientes con fibrilación auricular y ablación del nodo A-V comunicó resultados positivos en cuanto a mejor preservación de la FEVI<sup>14</sup>, los recientemente comunicados resultados del estudio PREVENT-HF han sido negativos<sup>15,16</sup>.

Por último, se ha estudiado si la resincronización podría ser útil en pacientes con disincronía ventricular pero con QRS

relativamente estrecho (<130 ms). Los resultados negativos del estudio RethinQ<sup>17</sup> no apoyan esta hipótesis.

## Resumen

La resincronización cardíaca es una modalidad firmemente establecida de tratamiento y ha demostrado importantes beneficios en enfermos con IC, función ventricular izquierda deprimida y QRS ancho. Datos recientes indican que los pacientes con estas características, pero poco sintomáticos, pueden beneficiarse también de este tratamiento. Pese a ello, es todavía infrutilizada en nuestro país, siendo un objetivo prioritario la ampliación de los pacientes que se beneficien de ella.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván T, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
2. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas J, Molero E, de Teresa Galván E. Heart failure mortality in Spain: Is there an andalusian paradox? *Rev Clin Esp.* 2006;206:276-7.
3. De Teresa E, Chamorro JL, Pulpón LA, Ruiz C, Bailón IR, Alzueta J. An even more physiological pacing: Changing the sequence of ventricular activation. En: Steinbach K, Glogar D, Laszkovics A, editors. *Cardiac pacing. Proceedings of the VIIth world symposium on cardiac pacing.* Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1983. p. 395-400.
4. De Teresa E, Bailón IR, Moreu J, Díez A, Marín MD, de Artaza M. Haemodynamics of ventricular depolarization sequence during permanent cardiac pacing. En: Santini M, Pistolese M, Alliegro A, editors. *Progress in clinical pacing.* Roma: CEPI; 1984. p. 888-94.
5. Barold SS, Cazeau S. The first reports of electrical multisite ventricular activation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:2117-9.
6. Jarcho JA. Biventricular pacing. *N Engl J Med.* 2006;355:288-94.
7. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J.* 2009;30:2450-60.
8. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
10. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1343-1382.
11. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008;29:2388-42.
12. Cabrera-Bueno F, Peña-Hernández J, Fernández-Pastor J, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation who have not undergone atrioventricular node ablation. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:422-5.
13. Moss A, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-38.
14. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. on behalf of the PAVE study group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160-5.
15. De Teresa E, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: Rationale and design of the PREVENT-HF study. *Europace.* 2007;9:442-6.
16. Stockburger M, de Teresa E, Gómez Doblas JJ, et al. Progressive ventricular dysfunction prevention in pacemaker patients (PreVent-HF): Results from an international multicentre randomised pilot study on right ventricular versus biventricular pacing. *Late Breaking Clinical Trials. Europace Congress, Berlín, 2009.*
17. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007;357:2461-71.