

## Resincronización ventricular: una terapia emergente

Roberto Muñoz Aguilera, José A. Serrano Sánchez, David Pascual Hernández y José A. García Robles

Programa de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es joven y cruenta, los dispositivos utilizados son costosos, y los procedimientos de implante suelen ser largos, pueden ser complejos y no están exentos de riesgo de complicaciones. Sin embargo, en pocos años ha tenido un gran desarrollo, tanto desde el punto de vista asistencial como científico.

¿Qué razones pueden haber generado tales interés y expectación en la comunidad cardiológica?

- La TRC está basada en argumentos fisiopatológicos sólidos.

- Ha tenido un rápido desarrollo tecnológico.

- Es una terapia sinérgica con los demás tratamientos que han demostrado eficacia, tanto en el control de la insuficiencia cardíaca como de la muerte súbita.

- Su objetivo es una población creciente de enfermos crónicos, muy sintomáticos y limitados funcionalmente, en los que se han agotado los recursos terapéuticos. Los costes sociales y económicos son enormes. En esta población tienen gran repercusión los tratamientos capaces de mejorar la calidad de vida y el control de los síntomas.

- Las valoraciones económicas son favorables aún antes de haberse alcanzado la plenitud de su desarrollo (antes de demostrarse inequívocamente un efecto de reducción de la mortalidad).

- Los resultados clínicos obtenidos hasta el momento son consistentemente alentadores.

- Aún hay lagunas de conocimiento, limitaciones técnicas y aspectos controvertidos que suponen un reto científico. La actividad de investigación en esta área ejerce una interesante labor integradora de varias subespecialidades.

**VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 299-305, 306-12 Y 313-9**

Correspondencia: Dr. R. Muñoz Aguilera.  
Programa de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: romunoz@mundofree.com

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

La publicación en el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA de 3 trabajos originales sobre TRC<sup>1-3</sup> constituye una oportunidad para introducir la situación actual y revisar aspectos de la identificación de pacientes respondedores y del fracaso en el procedimiento de implantación del dispositivo.

### ESTADO ACTUAL

Además de generar interés en el cardiólogo, la TRC ha logrado el reconocimiento de las sociedades científicas con su inclusión en las guías de clínica práctica. La TRC tiene su espacio dentro del esquema terapéutico de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), insuficiencia cardíaca crónica (ICC) avanzada, sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo (clase funcional III y IV de la New York Heart Association [NYHA]) y con trastornos de la conducción intraventricular<sup>4</sup>.

La información obtenida de los estudios permite suponer que, a largo plazo, la TRC produce un efecto de remodelado inverso con mejoría de múltiples parámetros de función ventricular sistólica y diastólica<sup>5,6</sup> en ritmo sinusal y en fibrilación auricular crónica<sup>7</sup>. Esto se ha traducido, desde el punto de vista clínico y de una forma muy consistente, en una mejoría significativa de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida, de la clase funcional subjetiva de la NYHA o de las medidas objetivas, como la prueba de paseo de 6 min o la medida del consumo de oxígeno. También se ha logrado una reducción cercana al 40% en el objetivo combinado de muerte y hospitalización por ICC y un 50% en las hospitalizaciones por ICC<sup>8</sup>. La asociación de la TRC al tratamiento antiarrítmico con desfibrilador implantable (DAI) ha demostrado tener beneficios adicionales en términos de calidad de vida, situación funcional y respuesta al ejercicio, sin mostrar un efecto proarritmogénico o afectar al funcionamiento correcto del DAI, en pacientes con criterios de resincronización e indicación de DAI<sup>9</sup>. En el estudio COMPANION, cuyos resultados se han comunicado recientemente, se compararon los efectos del tratamiento con TRC y TRC-DAI con el tratamiento médico. Se constató una

reducción de la mortalidad para los pacientes tratados con TRC-DAI. También se observó una reducción en el objetivo primario, compuesto por muerte y hospitalización por ICC, para el grupo con TRC aislada. El efecto específico de la TRC sobre la mortalidad está siendo estudiado en el ensayo CARE-HF. Hasta el momento, los únicos datos al respecto son los del metaanálisis publicado por Bradley et al, en el que se encontró una reducción significativa del 51% en el riesgo relativo de muerte por progresión de la ICC y una tendencia a la disminución de la mortalidad global en los pacientes tratados con TRC<sup>10</sup>.

## LIMITACIONES. ASPECTOS CONTROVERTIDOS

### Asincronía. Predictores electrocardiográficos y ecocardiográficos de respuesta

Sin embargo, y también de modo muy constante, hasta un 30% de los pacientes incluidos en los estudios no tiene la respuesta esperable de mejoría sintomática y funcional tras la implantación del dispositivo. Las causas no están identificadas. La mayor parte de la investigación actual se centra en la identificación de los pacientes respondedores a la terapia.

La información acumulada ha transformado el clásico concepto de asincronía. De un concepto inicial «puramente eléctrico», se ha derivado hacia una concepción «mecánica y estructural» en la que las medidas de dispersión eléctrica, como el patrón electrocardiográfico y la anchura del complejo QRS, son instrumentos de medida insuficientes<sup>6,11</sup>. La relación entre los patrones eléctricos y la activación y contracción ventriculares es compleja. Hay múltiples patrones de asincronía contráctil con complejo QRS ancho, y se ha observado que la estimulación en distintas localizaciones y con diferentes retrasos auriculoventriculares produce distintos efectos en la «cooperación contráctil»<sup>12</sup>. Ni la anchura del complejo QRS basal ni el estrechamiento con la estimulación biventricular son predictores consistentes de mejoría clínica, ecocardiográfica o hemodinámica. El mero estrechamiento del complejo QRS no es un objetivo aceptable de la TRC. Esto lleva implícitos no sólo un cambio en la manera de identificar y definir la asincronía, sino, posiblemente, modificaciones acordes en la técnica de estimulación. Los diferentes patrones de activación asincrónica podrían ser subsidiarios de distintas técnicas de estimulación.

La asincronía en la función sistólica y diastólica es frecuente en pacientes con disfunción sistólica y complejo QRS estrecho, aunque la prevalencia es menor que en los pacientes con complejo QRS ancho<sup>13</sup>. El grado de asincronía contráctil intraventricular, evaluado con Doppler tisular, es mejor predictor de la efectividad de la TRC que la anchura del complejo QRS basal<sup>14</sup>. Aplicando los criterios electrocardiográficos

clásicos utilizados en los ensayos y recogidos en las guías de práctica clínica, quedan excluidos los pacientes con disfunción sistólica y complejo QRS estrecho. En este subgrupo de enfermos con ICC se ha comprobado recientemente el beneficio de la TRC, tras medir la asincronía contráctil, mediante la aplicación de criterios ecocardiográficos<sup>15</sup>.

Se impone la necesidad de cuantificar, mediante técnicas de imagen, la asincronía mecánica para mejorar el proceso de identificación de los enfermos que pueden tener una buena respuesta a la TRC. Estudios a gran escala actualmente en marcha (CARE-HF, PROSPECT, RAVE, etc.) podrían confirmar estos hallazgos y marcar nuevas pautas de selección de enfermos y optimización de la TRC.

## ASPECTOS CLÍNICOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES RESPONDEDORES

La identificación de predictores clínicos de respuesta es una tarea difícil. Quizá por ello, y en contraste con la profusión de estudios ecocardiográficos, llama la atención la escasez de artículos publicados sobre variables clínicas predictoras de respuesta a la TRC. Dos de los trabajos publicados en el presente número abordan este problema<sup>1,2</sup>.

El original estudio de Hernández Madrid et al<sup>1</sup> se realizó para establecer la evolución del péptido natriurético tipo B (BNP) y su correlación con la evolución clínica en una muestra de 28 pacientes con criterios habituales de TRC sometidos a estimulación biventricular. Los distintos métodos que se utilizan habitualmente para la valoración de la respuesta son, en general, subjetivos. Disponer de una herramienta objetiva sencilla que permita identificar *a priori* al paciente potencialmente respondedor, valorar de manera temprana el sentido de la respuesta y controlar el seguimiento facilitaría la toma de decisiones. Sinha et al<sup>16</sup> pusieron de relieve la capacidad del BNP para identificar a los pacientes con remodelado inverso o con ausencia de respuesta a largo plazo en TRC. También demostraron la sensibilidad del BNP para evidenciar las alteraciones hemodinámicas bruscas secundarias al comienzo o al cese de la estimulación y su relación con la respuesta del paciente a largo plazo. El incremento de los valores de BNP se anticipaba a la aparición de los síntomas de ICC. No extrajeron determinaciones basales de BNP y no se pudo establecer el valor predictivo de sus concentraciones. Hernández Madrid et al observan la concordancia entre los valores de BNP y la evolución de los pacientes en respuesta a la TRC. Los autores describen la evolución temporal de los valores de BNP con una meseta a los 6 meses del implante. El BNP aparece como un predictor independiente de respuesta y, con la limitación inherente al tamaño de la población estudiada, los autores ofrecen un valor de corte para predecir

la respuesta a la TRC. Para establecer de manera adecuada los valores predictivos de los valores de BNP, sería conveniente elaborar estudios de suficiente amplitud y con grupo control. En concordancia con la bibliografía, y a partir de la relación del BNP con distintas variables clínicas, no se encuentra relación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la duración del complejo QRS con la respuesta a la TRC.

Díaz-Infante et al<sup>2</sup> presentan un estudio en el que se analizan 63 pacientes sometidos a estimulación biventricular. Se efectuó un seguimiento durante 6 meses para evaluar la respuesta a la TRC en función de una variable clínica compuesta que incluyó la ausencia de muerte de origen cardíaco o trasplante y la mejoría en el test de la distancia recorrida en 6 min. Los autores concluyen que la ausencia de mejoría clínica se asoció con el origen isquémico de la miocardiopatía, la evidencia clínica de taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) previa al implante y la insuficiencia mitral al menos moderada ( $\geq$  grado II/IV). La interpretación de estos resultados y su aplicación a la población general de pacientes con ICC debe hacerse con prudencia, ya que los resultados se han obtenido en una muestra reducida que no es representativa de esa población. Hasta un 23% de los enfermos analizados no presentaba una indicación aprobada para TRC. La serie incluye un 20,6% de pacientes con indicación de marcapasos definitivo. Aunque la indicación profiláctica de TRC pueda ser clínicamente razonable en pacientes con ICC, disfunción ventricular importante e indicación convencional de marcapasos definitivo<sup>17,18</sup>, la inclusión de estos pacientes en el estudio supone un sesgo a tener en cuenta. Por otro lado, hay que considerar que la presencia de un elevado número de pacientes con arritmias ventriculares, un 77% con antecedentes de TVMS, fibrilación ventricular (FV) y síncope con TV/FV inducible, puede suponer un nuevo sesgo de selección. Las conclusiones se basan en una variable que es distinta de la variable compuesta mencionada en el objetivo principal de estudio, puesto que se incluye a los pacientes muertos y trasplantados. Cuando se les excluye del análisis, la insuficiencia mitral deja de ser un factor predictor de falta de respuesta. Esto concuerda con los fundamentos fisiopatológicos del tratamiento resincronizador y las evidencias extraídas de múltiples estudios mecanicísticos y clínicos. La evidencia actual es que la disminución del grado de insuficiencia mitral constituye un importante factor para la mejoría obtenida con la TRC<sup>19</sup>.

## FRACASO EN LA IMPLANTACIÓN DEL DISPOSITIVO

Entre los aspectos limitantes de la TRC, se ha documentado una tasa de fracaso en la implantación del dispositivo de estimulación biventricular del 8-

12,5%<sup>2,8,20</sup>. Las razones más habituales, una vez superado el escollo de la curva de aprendizaje y contando con las importantes mejoras tecnológicas disponibles en la actualidad, son la anatomía venosa desfavorable del corazón del paciente, la disección del seno coronario durante el procedimiento, el desplazamiento precoz del electrodo y la presencia de umbrales de estimulación elevados. Parece necesario investigar métodos alternativos para realizar el implante del electrodo ventricular izquierdo que garanticen una TRC con baja morbimortalidad en los casos de fracaso de la técnica percutánea. Precisamente por su morbimortalidad, ha quedado postergada la cirugía por toracotomía. En el presente número de la Revista, Fernández et al<sup>3</sup> describen su experiencia inicial en la implantación de electrodos epicárdicos en el ventrículo izquierdo mediante cirugía mínimamente invasiva asistida por videotoracoscopia en 14 pacientes con criterios habituales de resincronización. Los resultados son alentadores. Se logra la implantación en todos los pacientes con nula morbimortalidad hospitalaria y el mantenimiento de unos aceptables parámetros de estimulación. Una hipotética ventaja de esta técnica sería la buena accesibilidad de los segmentos laterales y posterolaterales del VI. La implantación en esta área mediante la técnica percutánea habitual puede hacerse en un porcentaje relativamente bajo de los casos por razones como la presencia de umbrales de estimulación elevados, estimulación frénica, anatomía coronaria desfavorable o inestabilidad del electrodo. Varios estudios sugieren que la resincronización es más efectiva con la estimulación de estos segmentos<sup>21,22</sup>. Como se ha descrito con anterioridad<sup>11,12</sup>, los autores refieren haber logrado, con estimulación izquierda aislada, una mejoría funcional y de la FEVI similar a la esperable con estimulación biventricular. No se describe si hubo pacientes no respondedores. Las contraindicaciones asumidas para realizar el procedimiento, fundamentalmente cirugía cardíaca y cardiopatía isquémica con infarto transmural previo, podrían limitar la aplicabilidad de esta técnica a una gran parte de la población objetivo de ésta. De hecho, en su serie llama la atención el escaso número de enfermos coronarios que han sido tratados.

## CONCLUSIONES

La TRC como terapia coadyuvante del tratamiento médico óptimo ha demostrado su capacidad para mejorar los síntomas y la percepción de calidad de vida en una población seleccionada de pacientes con ICC avanzada, y esto constituye un hecho de extrema importancia en este tipo de enfermos. Los datos son alentadores, pero aún no concluyentes, respecto a la posibilidad de que la TRC sea un instrumento eficaz para frenar la progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad. Lo más acuciante es la necesidad de investigar en la búsqueda de criterios para mejorar la selección de los pacientes candidatos a TRC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Madrid A, Miguelañez Díaz M, Escobar Cervantes C, Blanco Tirados B, Marín I, Bernal E, et al. Utilidad del péptido natriurético en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:299-305.
- Díaz-Infante E, Berrueto A, Mont L, Osorio P, García-Morán E, Marigliano A, et al. Predictores de ausencia de mejoría clínica a medio plazo con la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:306-12.
- Fernández AL, García-Bengochea JB, Ledo R, Vega M, Amaro A, Álvarez J, et al. Implante de electrodos epicárdicos en ventrículo izquierdo para resincronización mediante cirugía mínimamente invasiva asistida por videotoroscopia. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:313-9.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
- Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E, for the VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002;105:1304-10.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
- Leon A, Greenberg J, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al, for the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
- Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002;106:1760-3.
- Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al, for the PATH-CHF Study Group. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536-45.
- Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
- Søgaard P, Egeblad H, Kim Y, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen B, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;42:723-30.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and «narrow» QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117-24.
- Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, Kunz D, Graf J, Markus KU, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:755-7.
- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al, for the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
- Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093-100.
- Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus non responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
- Macías A, Gavira JJ, Alegría E, Azcárate PM, Barba J, García Bolao I. Efecto de la localización del electrodo ventricular izquierdo sobre los parámetros ecocardiográficos de asincronía en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:138-45.