

Editorial

¿La terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador se debe reducir a otra con marcapasos para los superrespondedores?



Shall CRT-D Be Downgraded to CRT-P in Super-responders of Cardiac Resynchronization Therapy?

Fang Fang y Cheuk-Man Yu*

Institute of Vascular Medicine, Institute of Innovative Medicine, Division of Cardiology and Heart Education and Research Training (HEART) Center, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

Historia del artículo:

On-line el 26 de septiembre de 2014

A pesar del papel bien establecido de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) para los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)^{1,2}, los investigadores siguen trabajando para determinar el efecto beneficioso que aporta este tratamiento y explorar nuevas indicaciones. Una cuestión importante que se plantea es la alta variabilidad de la tasa de respuesta a la TRC y la identificación de los pacientes con respuesta eficaz³.

Además, para la respuesta a la TRC se utiliza una terminología muy diversa, que incluye conceptos como remodelado inverso del ventrículo izquierdo (VI) a medio plazo, mejoría sintomática, reducción de los eventos/mortalidad por IC o una combinación de estos parámetros. Según cuál sea la definición de la respuesta, la falta de respuesta a la TRC se da en un 30-45% de los pacientes. Por otro lado, se produce una respuesta extraordinariamente favorable en un subgrupo de pacientes que se caracterizan por una mejoría significativa de la fracción de eyección del VI (FEVI) con remodelado inverso que lleva a una recuperación normal o casi normal de la función cardiaca; a estos pacientes se los denomina superrespondedores a la TRC.

Dado que estos superrespondedores se caracterizan por una mejoría significativa de la FEVI hasta casi la normalización, se plantea una nueva cuestión respecto a si esos pacientes siguen necesitando TRC con desfibrilador (TRC-D) al reemplazar el dispositivo; es decir, si bastaría con reducirla a TRC con marcapasos (TRC-M). Dado que la FEVI es el más importante factor predictivo de muerte súbita cardiaca, un valor tras la TRC claramente superior al 40% o incluso próximo al 50% puede implicar que el riesgo posterior de muerte súbita cardiaca será bajo. En el caso de pacientes a los que se ha implantado un desfibrilador para prevención primaria, teóricamente, una reducción de TRC-D a TRC-M podría hacer que el tratamiento tenga una relación coste-

efectividad más favorable. Conocer la relación existente entre el grado de respuesta a la TRC y la disminución del riesgo de arritmias ventriculares aportará nueva luz sobre esta importante cuestión clínica.

En un artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, García-Lunar et al⁴ han presentado los resultados de un análisis retrospectivo de 196 pacientes con IC tratados con TRC-D y han comparado la incidencia de arritmias ventriculares en diferentes subgrupos en función del grado de respuesta ecocardiográfica. Se incluyó a los pacientes en el estudio según las guías previamente establecidas para el uso de TRC. La evaluación de las arritmias ventriculares se basó en todo episodio detectado por el desfibrilador que requiriera la activación del marcapasos antitaquicardia o la desfibrilación. Los pacientes superrespondedores se definieron por obtener una mejoría ≥ 2 veces en la FEVI o por una FEVI final $\geq 45\%$ a los 12 meses del implante.

Los autores observaron reducciones del 78,2 y el 80,8% de las arritmias ventriculares en los superrespondedores, en comparación con los respondedores (aumento de FEVI $\geq 5\%$) y los no respondedores respectivamente. En un análisis adicional, se observó que los factores independientes predictivos de arritmias ventriculares eran la falta de superrespuesta a la TRC, el implante de un dispositivo de prevención secundaria, el tratamiento con amiodarona y un QRS > 160 ms.

La mejoría de la FEVI y el remodelado inverso del VI obtenido mediante TRC son mucho mayores que con el tratamiento médico de la IC. Mientras que los bloqueadores neurohormonales contrarrestan a los factores tradicionales que regulan los mecanismos fisiopatológicos de la IC, la TRC actúa principalmente corrigiendo que la contracción no se produzca en el momento adecuado como resultado del retraso electromecánico⁵. No obstante, hay un subgrupo de pacientes que presentan una superrespuesta a la TRC. En estudios previos se ha descrito gran variabilidad de la prevalencia de estos pacientes con superrespuesta, con valores entre el 9,7 y el 29%⁶⁻¹². Es probable que esta diversidad en la respuesta esté relacionada con diferencias en los criterios utilizados para definir a los pacientes superrespondedores que han aplicado diferentes parámetros ecocardiográficos y clínicos (tabla). Un parámetro clínico comúnmente utilizado es la clase funcional de la *New York Heart Association*, que tiene como

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.017>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:883-9.

* Autor para correspondencia: Institute of Vascular Medicine, Institute of Innovative Medicine, Heart Education and Research Training (HEART) Center, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, Division of Cardiology, Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T., Hong Kong SAR.

Correo electrónico: cmyu@cuhk.edu.hk (C.-M. Yu).

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.07.006>

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

Tabla

Principales estudios que han evaluado a pacientes superrespondedores tras la terapia de resincronización cardiaca

Autores	Tamaño muestral, n	Prevalencia de superrespondedores, n (%)	Criterios principales	Resultados principales
Castellant et al ⁶	84	11 (13)	Recuperación funcional (NYHA I-II) y normalización de la FEVI	Los superrespondedores mantienen una supervivencia excelente
Hsu et al ⁷	752	191 (25)	El cuartil superior del cambio de la FEVI a los 12 meses	La superrespuesta se asoció a una reducción del riesgo de eventos cardíacos posteriores; el sexo femenino, la ausencia de infarto de miocardio previo, la duración del QRS \geq 150 ms, el índice de masa corporal $<$ 30 y un valor basal más bajo del índice de volumen auricular izquierdo fueron factores predictivos de los superrespondedores
Reant et al ⁸	186	18 (9,6)	Mejora de la clase funcional y FEVI \geq 50% más Δ VTSVI \geq 15% a los 6 meses	El volumen auricular izquierdo $<$ 55 ml y la distensión longitudinal general \leq -12% predijeron de manera independiente a los superrespondedores
Rickard et al ⁹	233	32 (13,7)	Δ FEVI \geq 20%	El bloqueo basal de rama izquierda del haz se asocia a superrespuesta a la TRC. Los superrespondedores tienen un resultado a largo plazo mejor que el de los no superrespondedores
Steffel et al ¹⁰	110		Δ FEVI \geq 10% Δ VTSVI \geq 30% Δ VTDMI \geq 20%	Tres definiciones de la superrespuesta tienen un alto valor predictivo de una evolución favorable tras la TRC. Descargas del DAI detectadas incluso en pacientes con remodelado inverso significativo
Ypenburg et al ¹¹	302	66 (22)	Δ VTSVI \geq 30%	El grado de remodelado inverso del VI en un seguimiento a medio plazo predice los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con TRC
Antonio et al ¹²	87	10 (12)	Δ NYHA \leq 1 o más, aumento de la FEVI al doble o más o una FEVI $>$ 45%, Δ VTSVI $>$ 15%	Los pacientes en fases más tempranas de la miocardiopatía, con menos alteración de la geometría ventricular, parecen tener mayor probabilidad de pasar a ser superrespondedores

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VTDMI: volumen telediastólico ventricular izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

limitaciones su subjetividad y un efecto placebo importante, según se ha observado en ensayos controlados y aleatorizados^{1,2}. Además, en la mayoría de los estudios previos se utilizó el volumen telesistólico del VI en vez de la FEVI como criterio principal para identificar a los respondedores, ya que refleja el efecto combinado del aumento de la función sistólica y la reducción de la masa del VI, parámetros ambos que son características distintivas del remodelado inverso del VI. Habitualmente se ha descrito a los superrespondedores como pacientes con mayor probabilidad de etiología no isquémica con un bloqueo completo de rama izquierda del haz, y probablemente mujeres¹³. En el presente estudio, la única diferencia observada en los superrespondedores es la mayor prevalencia de etiología no isquémica.

A pesar de la falta de una definición unificada, en estudios previos se ha puesto de manifiesto de manera uniforme que los pacientes superrespondedores a la TRC tienen un pronóstico favorable a largo plazo⁶⁻¹². Esta observación corrobora la hipótesis de que el remodelado inverso del VI a medio plazo y la ganancia de FEVI predicen un pronóstico favorable a largo plazo en menor mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y episodios de IC^{5,14}. En estudios previos se había observado una reducción de las arritmias ventriculares en los pacientes superrespondedores a la TRC^{15,16}. Por otro lado, en los superrespondedores se produjeron descargas apropiadas del desfibrilador automático implantable a pesar de la reducción de las arritmias ventriculares¹⁰. La cuestión clínica que se plantea es si se debe reducir la TRC-D a una TRC-M en los pacientes superrespondedores a la TRC.

Según los datos publicados, parece claro que será necesario aplicar de entrada la TRC-D cuando se usa la TRC como nuevo tratamiento, ya que estos pacientes tenían una FEVI $<$ 35%, incluso en el contexto de prevención primaria de la muerte súbita cardiaca.

Sin embargo, en el transcurso de pocos años, cuando los pacientes adquieren una respuesta significativa de remodelado inverso del VI con casi normalización de la FEVI, el riesgo posterior de arritmias ventriculares se reduce al mínimo. En consecuencia, aunque la TRC-D pueda ser necesaria para prevenir la muerte súbita arritmica en los primeros años de tratamiento, hay que volver a evaluar esta necesidad al sustituir el dispositivo de los superrespondedores. De hecho, el uso de la TRC-M sola redujo también la muerte súbita cardiaca en el estudio CARE-HF¹⁴. En este estudio, aunque 3 pacientes del grupo de superrespondedores sufrieron arritmias ventriculares, no se sabe si estos pacientes tenían indicación de desfibrilador como prevención secundaria de muerte súbita cardiaca (que ocurrió en 9 de los 51 pacientes) o se inició tratamiento con amiodarona a causa de los antecedentes de arritmias (como ocurrió en 13 de los 51 pacientes). Además, el presente estudio es un análisis retrospectivo de los pacientes durante un periodo de 13 años, y hubo una cantidad importante de datos incompletos, lo que hizo preciso excluir del análisis a un alto porcentaje de pacientes. Así pues, para determinar el mejor equilibrio entre la eficacia y la relación coste-efectividad del segundo dispositivo en los pacientes superrespondedores a la TRC, es imprescindible llevar a cabo un ensayo aleatorizado en el que se compare el cambio a TRC-M con la continuación de la TRC-D en pacientes con indicación de desfibrilador automático implantable en el momento de sustituir el dispositivo. Es preciso tener en cuenta otras dos consideraciones prácticas. La primera es cómo trazar una línea que defina el valor umbral para establecer qué pacientes son superrespondedores y en qué parámetros debe basarse. Un posible criterio es el remodelado inverso del VI significativo (p. ej., $>$ 30% de reducción del volumen telesistólico del VI) y FEVI $>$ 45%. La otra cuestión es que los pacientes con una etiología isquémica pueden sufrir progresión de la enfermedad coronaria y, por lo tanto, tener mayor riesgo de nuevos eventos

isquémicos que deterioren la FEVI en mayor medida. En tales pacientes, una reducción a una TRC-M a corto plazo en el momento de sustituir el dispositivo puede no ser aconsejable.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De MT, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
3. Tettamanti ME, Revilla Orodea A, López Díaz J, Arnold R, Gómez Salvador I, San Román Calvar A. Relación entre volúmenes y función ventricular derecha, terapia de resincronización cardiaca y mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:675-6.
4. García-Lunar I, Castro-Urda V, Toquero-Ramos J, Mingo-Santos S, Moñivas-Palmero V, Mitroi CD, et al. Arritmias ventriculares en superrespondedores a la terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:883-9.
5. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, Van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-6.
6. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm*. 2008;5:193-7.
7. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2366-73.
8. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, et al. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2010;105:1327-35.
9. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, Verhaert D, Manne M, Sraow D, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010;7:885-9.
10. Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, Krasniqi N, Namdar M, Ruschitzka F, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronization therapy: 'real world' experience from a single tertiary care centre. *Heart*. 2011;97:1668-74.
11. Ypenburg C, Van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90.
12. Antonio N, Teixeira R, Coelho L, Lourenco C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*. 2009;11:343-9.
13. Zhang Q, Fung JW, Chan JY, Yip G, Lam YY, Liang YJ, et al. Difference in long-term clinical outcome after cardiac resynchronization therapy between ischaemic and non-ischaemic aetiologies of heart failure. *Heart*. 2009;95:113-8.
14. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-32.
15. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416-23.
16. Shahrzad S, Soleiman NK, Taban S, Alizadeh A, Aslani A, Tavooosi A, et al. The effect of left ventricular (LV) remodeling on ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy (CRT-D) patients (antiarrhythmic effect of CRT). *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:592-7.