

Actualización

Nuevas terapéuticas en insuficiencia cardíaca: terapia de resincronización

New therapies in heart failure: Resynchronization therapy

Dra. Paola Fernández

Posgrado de Cardiología. Grupo UMIC
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dr. Gabriel Parma

Residente de Cardiología. Grupo UMIC
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dra. Gabriela Silvera

Cardióloga. Grupo UMIC
Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 1: 28-31

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria asociada con trastornos de la conducción electrocardiográficos. Diferentes estudios clínicos han demostrado sus efectos benéficos sobre la función ventricular, la capacidad al ejercicio, la calidad de vida y la clase funcional. Actualmente contamos con evidencia suficiente acerca del impacto sobre la morbilidad y la mortalidad que tiene el uso de resincronizador cardíaco en este subgrupo de pacientes con IC.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Disincronía; Resincronización.

SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 1: 28-31

Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is an alternative treatment for patients with severe and refractory heart failure with ECG conduction disturbances. Several clinical trials have demonstrated its beneficial effects on ventricular function, exercise capacity, quality of life and functional class. Currently, there is enough evidence about the cardiac resynchronization therapy impact on morbidity and mortality within this group of patients with heart failure.

Keywords: Heart failure; Disynchrony; Resynchronization.

IMPORTANCIA DEL TEMA

La insuficiencia cardíaca (IC) es un complejo síndrome clínico causado por disfunción miocárdica. En términos fisiológicos se caracteriza por altas presiones de llenado o inadecuada entrega periférica de oxígeno en reposo o durante el esfuerzo⁽¹⁾. A pesar de su carácter progresivo la terapéutica actual que incluye el tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y betabloqueantes (BB) ha proporcionado estabilización de la disfunción cardíaca y de la clase funcional, llevando a un enlentecimiento y/o reversión parcial del remodelado cardíaco⁽²⁾. Sin embargo a pesar de los grandes avances en el tratamiento farmacológico de la Insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en el contexto de un modelo neurohormonal y hemodinámico con marcados beneficios en la morbimortalidad, esta patología sigue siendo de pronóstico grave a mediano plazo. La mortalidad anual oscila entre 5-10% en pacientes en clase funcional (CF) I-II y llega a un 30-40% en aquellos en CF III-IV.

En los casos refractarios graves el trasplante cardíaco es la única opción terapéutica segura; es así que nuevas

modalidades terapéuticas han sido necesarias para actuar en concierto con el tratamiento farmacológico en la IC.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es una alternativa terapéutica en la IC refractaria, asociada con trastornos de la conducción.

FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Los cambios histológicos (necrosis celular, apoptosis, fibrosis intersticial) y anatómicos (hipertrofia, dilatación de las cámaras) que ocurren en IC resultan en la alteración de la geometría cardíaca que llamamos "remodelado cardíaco".

Las consecuencias fisiológicas del remodelado son: aparición de regurgitación mitral, incremento del estrés parietal, del consumo de oxígeno e isquemia miocárdica aún en ausencia de enfermedad arterial coronaria^(3,4).

El remodelado produce mayor deterioro del rendimiento cardíaco, mayor activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, determinando así progresión de la IC⁽⁵⁾.

La IC se asocia con numerosas alteraciones eléctricas; la activación neurohormonal produce además del aumento del estado inotrópico, alteraciones en las propiedades eléctricas de los miocitos, resultando en prolongación de la duración del potencial de acción y alteraciones en la homeostasis del calcio. El cambio en la duración del potencial de acción predispone al desarrollo de post-despolarizaciones y proporcionan el sustrato para la génesis de arritmias graves (taquicardia ventricular)⁽⁶⁾.

Otra consecuencia del remodelado, es la producción de alteraciones en el acoplamiento eléctrico entre las células por distorsión de las uniones gap, que sumado a la activación del sistema inflamatorio y los cambios en el intersticio celular determinan la aparición de retrasos y bloqueos de la conducción del impulso eléctrico

El remodelado mecánico tiene así como una de sus consecuencias el remodelado eléctrico y en conjunto determinan la aparición de disincronía interventricular.

La disincronía interventricular secundaria al retardo en la conducción del estímulo eléctrico en el corazón, determina una pérdida de la secuencia coordinada de la activación-relajación ventricular y conduce a mayor ineficacia cardíaca⁽⁷⁾. Aproximadamente un 15% de todos los pacientes con IC y un 30% de aquellos en estadios más avanzados tienen retrasos en la conducción inter- e intraventricular con duración del QRS mayor a 120 ms, y el pronóstico para ellos, es peor que para aquellos que no lo tienen⁽⁸⁾.

La prolongación del tiempo de conducción tiene efectos adversos sobre el rendimiento cardíaco debido a: disincronía intraventricular, disincronía auriculo-ventricular (A-V) y disincronía interventricular⁽⁹⁻¹¹⁾.

DISINCRONÍA AV

La disincronía A-V documentada por un PR prolongado en el ECG de superficie está presente en alrededor del 35% de los pacientes con ICC severa. Está relacionada con un retraso en la relajación de VI, determinando aumento del tiempo de contracción isovolumétrica, reduciendo el tiempo de llenado diastólico con aumento de la presión auricular izquierda, del volumen telediastólico y aparición de disfunción diastólica.

DISINCRONÍA INTERVENTRICULAR

Genera retraso en la eyección de uno de los ventrículos, frecuentemente el izquierdo cuando se asocia BRI.

Produce alteraciones en la interdependencia ventricular con disminución del volumen de eyección del ventrículo derecho y consecuentemente produce un empeoramiento global del paciente.

DISINCRONÍA INTRAVENTRICULAR

Se produce debido a la existencia de retrasos en la contracción de algunos segmentos del VI, más frecuentemente la región laterobasal.

Se manifiesta en el ECG de superficie como un QRS \geq 120 ms^(12,13).

Normalmente la contracción ventricular ocurre de manera coordinada y la actividad mecánica secundaria a la actividad eléctrica depende de la rápida conducción del potencial de acción a través del sistema de His-Purkinje que se arborizan en la superficie endocárdica de ambos ventrículos.

Así la despolarización se produce desde la superficie endocárdica a la superficie epicárdica y desde el ápex a la base y casi coincidente en todo el ventrículo izquierdo.

En presencia de bloqueo completo de rama izquierda la secuencia de despolarización es anormal; se despolariza primero la porción inferior derecha del septum, seguido de las otras porciones de ventrículo derecho y posteriormente el impulso atraviesa la pared septal para llegar a la pared libre del VI. El septum se contrae antes que la pared libre del VI. Como resultado se producen alteraciones en los volúmenes y las presiones transeptales, reduciendo la contribución de la pared septal al rendimiento del VI.

La disincronía intraventricular determina: disminución de la dp/dt máx, aumento de la regurgitación mitral, retrasos en los eventos sistólicos y diastólicos del VI y reducción del tiempo de llenado diastólico.

Además la disincronía es un proceso fisiopatológico que produce cambios regionales de carga, con redistribución del flujo sanguíneo miocárdico, alteraciones en el metabolismo miocárdico regional, cambios en los procesos moleculares con alteración de la expresión de genes y proteínas del músculo cardíaco produciendo mayor desorganización de los elementos celulares contráctiles y de la matriz extracelular⁽¹⁵⁾.

Todo esto conduce a mayor remodelado y mayor deterioro del rendimiento cardíaco; se cierra así un círculo vicioso donde la disincronía ventricular contribuye a la progresión de la IC acelerando la remodelación ventricular.

La terapia de resincronización busca restablecer de forma artificial la secuencia de activación miocárdica normal que se ha perdido en la ICC. Este efecto se logra con la utilización de un marcapaso que además de sus típicos electrodos colocados en aurícula y ventrículo derecho, cuenta con un tercer electrodo que a través del seno coronario estimula la pared libre del ventrículo izquierdo.

Se programa la estimulación sincronizada auriculo-biventricular con el objetivo de restablecer el patrón de activación auriculo-ventricular, lo que produciría aumento de la eficacia cardíaca. En ese sentido diferentes estudios han demostrado beneficios de esta intervención sobre la mecánica cardíaca produciendo: a corto plazo, aumento de la dp/dt máx del VI, reducción de la insuficiencia mitral funcional⁽¹⁴⁾, aumento del tiempo de llenado ventricular⁽¹⁵⁾, y a largo plazo remodelado reverso^(16,17).

La evidencia que apoya la utilización de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca surge de varios ensayos clínicos desarrollados desde la década de 1990. En la Tabla I se resumen datos importantes de estos estudios que, en general tienen similares criterios de inclusión: CF III-IV, FEVI $<$ 35%, duración del QRS $>$ 120-130 o 150 ms, y en todos ellos se excluyeron los pacientes con indicación de marcapaso y realizó tratamiento farmacológico óptimo previo al enrolamiento.

Todos estos estudios confirmaron que la TRC proporcionaba una mejoría importante de los síntomas y un aumento de la tolerancia al ejercicio. También disminución de la CF media (NHYA), aumento de la distancia recorrida en la prueba de seis minutos y del consumo de oxígeno máximo durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar, mejoría en la calidad de vida evaluada por el Test de Minnesota.

Acercas de la morbilidad asociada a IC, estos ensayos pudieron mostrar una clara tendencia en disminución del número de hospitalizaciones por descompensación en los pacientes con resincronizador implantado.

Es así que si bien estos primeros trabajos pudieron evaluar importantes beneficios de la TRC, sólo posteriormente dos grandes estudios analizaron la sobrevida de los pacientes implantados: el COMPANION (Comparision of Medical Therapy, Pacing, and defibrilation in Heart Failure) en el año 2004 y el CARE-HF (Cardiac Resyncrhonization-Heart Failure) en el 2005.

Tabla I. Principales ensayos clínicos que analizaron la eficacia de la TRC en IC.

Características de los pacientes	
Mustic AF	NYHA clase III, QRS > 200 ms FEVI < 35%, LVEDD > 60 mm, 6 min. walk < 450 m
Mustic SR	NYHA class III, QRS > 150 ms FEVI < 35%, 6 min. walk < 450 m LVEDD > 60 mm
InSync	NYHA class III-IV, QRS > 120 ms FEVI ≤ 35%, LVEDD > 60 mm
Miracle	NYHA class III-IV, QRS ≥ 130 ms Ritmo Sinusal FEVI ≤ 35%, LVEDD ≥ 55 mm
Ventak CHF/ Contak CD	NYHA class II-IV, QRS > 120 ms FEVI ≤ 35% SR, ICD Indication
Miracle ICD	NYHA class II-IV, QRS ≥ 130 ms FEVI ≤ 35% SR, ICD Indication
Path-CHF II	QRS ≥ 120 ms VO ₂ max < 18 ml/kg/min EF ≤ 30%
Companion	NYHA class III-IV, QRS ≥ 120 ms Ritmo Sinusal: FEVI ≤ 35%

Estos 2 estudios, prospectivos, randomizados y doble ciego fueron diseñados para evaluar los efectos de la TRC en el objetivo combinado morbilidad y mortalidad^{18,19}.

El estudio COMPANION incluyó 1520 pacientes, en clase funcional III-IV, con FEVI < 35% (media de 21 %), duración del QRS > 120 msec, un PR > 150 msec y todos en ritmo sinusal. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos (con relación 1:2:2): terapia farmacológica optima (TFO); TFO mas terapia de resincronización (TRC-F); y TRC-F a la que se sumó colocación de cardioresfibrilador automático implantable (TRC-D). TRC-F y TRC-D se asoció a una reducción del 20% en el end point combinado (mortalidad y hospitalización por todas las causas) con $p < 0,01$. Este efecto en el objetivo primario se debió fundamentalmente a una importante reducción de la hospitalización por IC descompensada (76%), sin embargo la mortalidad total (end point secundario) fue reducida de manera significativa en el grupo TRC-D (HR 0,64, IC 95% y $p=0,004$), mientras que en los con TRC-F solo se observaron una tendencia no significativa (HR 0,76;IC 95%, $p < 0,06$).

Los resultados de este estudio muestran los beneficios de la TRC en términos de morbilidad, pero sus efectos sobre mortalidad fueron discretos y no alcanzaron significación estadística.

El estudio CARE-HF investigó la TRC sin asociar terapia de desfibrilación en 813 pacientes, en CF III-IV, con FEVI < 35%, duración del QRS > 120 msec, en ritmo sinusal.

Los pacientes fueron randomizados en dos grupos:

Tratamiento médico óptimo (TMO), vs TMO más TRC

Este estudio que contó con un seguimiento más prolongado (ambos grupos a 29,4 meses) pudo demostrar reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en pacientes con TRC.

Al final del periodo medio de seguimiento se observó una reducción del 37% riesgo relativo para el end point combinado de muerte y hospitalización por eventos cardiovasculares mayores ($p < 0.001$) y del 36% del riesgo de muerte ($p < 0,002$).

El efecto en la mortalidad se debió fundamentalmente a una reducción de las muertes asociadas a ICC.

Este estudio demostró también en la fase de extensión a un año una reducción del 46% del riesgo de muerte súbita con TRC.

CONCLUSIONES

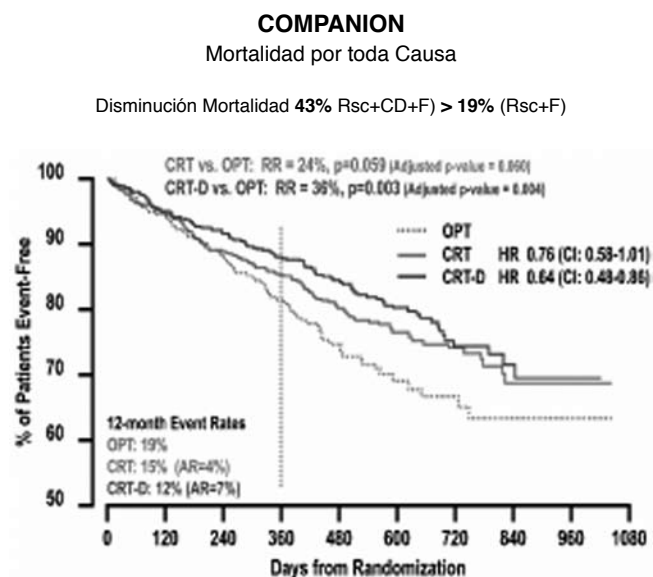
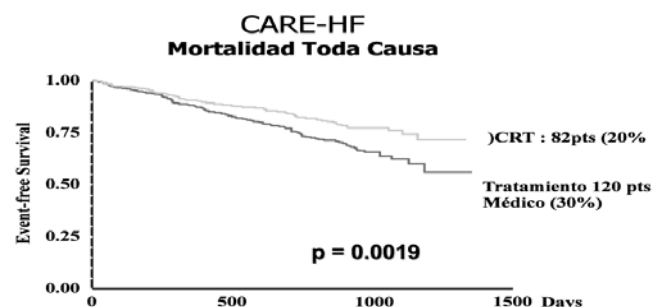
En las guías Europeas 2007 de marcapasos y TRC15, se encontraron las siguientes indicaciones de TRC en IC:

Indicación Clase I (B): pacientes en RS, CF III-IV a pesar de tratamiento médico óptimo, FEVI ≤ 35% (con Diámetros diastólicos > 55 mm), QRS ≥ 120 msec, independiente de cualquier otro estudio.

Se recomienda como **Indicación clase II a (C)** la TRC en la fibrilación auricular únicamente cuando se haya indicado una ablación del nodo AV en pacientes con:

QRS ≥ 120 msec, FEVI ≤ 35%, CF III-IV.

La evidencia que sustenta la indicación clase I se nutre básicamente en estos dos estudios ya analizados, el COMPANION y el CARE- HF.



BIBLIOGRAFÍA

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians

- and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
2. MERIT HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-07.
 3. Katz AM. Crossovers between functional and proliferative signaling: key to understanding the pathophysiology and management of HF. *J Cell Mol Med* 2001;5(2):125-31.
 4. Katz AM. Proliferative signaling and disease progression in HF. *Circulation* 2002;66(3):225-31.
 5. Katz AM. Cytoskeletal abnormalities in the failing heart: out on a limb? *Circulation* 2000;101(23):2672-3.
 6. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Research* 1999;42(2):270-83.
 7. Spragg DD y Kass DA. Pathobiology of Left Ventricular Dyssynchrony and Resynchronization. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:1:26-41.
 8. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
 9. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
 10. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
 11. Burri H, Lerch R. Echocardiography and patient selection for cardiac resynchronization therapy: A critical appraisal. *CONTEMPORARY REVIEW. Heart Rhythm* 2006;3:474-479
 12. Guías Europeas de práctica clínica sobre marcapasos y terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*.2007; 60(12):24.
 13. McAnulty HJ, Rahimtoola HS, Murphy E, et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block. *N Engl J Med* 1982;307:137-43.
 14. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1852.]
 15. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1825-31.
 16. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1985-90.
 17. Zhang Q, Fung JW, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:1423-30
 18. Bristol MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T; Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
 19. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L; The Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.