

# Terapia de resincronización cardíaca. Cruzando la frontera de las indefiniciones

DRES. RAÚL GARILLO <sup>1</sup>, MARICRUZ MORENO ÁLVAREZ <sup>2</sup>

**Palabras clave:** RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA  
INSUFICIENCIA CARDÍACA  
MARCAPASOS

**Key words:** CARDIAC RESYNCHRONIZATION  
HEART FAILURE  
PACEMAKER

## INTRODUCCIÓN

A pesar que ha pasado más de una década <sup>(1,2)</sup> desde el inicio de su empleo clínico como alternativa para el tratamiento de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, el bajo nivel de indicaciones de la terapia de resincronización cardíaca (CRT), particularmente en América Latina, traduce las dudas en cuanto al momento clínico para su implante y las condiciones que debe exhibir el sujeto receptor. Una revisión actualizada de la literatura disponible permite, en una ajustada síntesis de preguntas, desarrollar aquellas que se presentan como las más trascendentes.

### 1. ¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA?

El objetivo a perseguir con la resincronización cardíaca es la restauración de la sincronía durante la contracción sistólica ventricular <sup>(3)</sup>.

*Comentario práctico: la terapia de resincronización no es para tratar la insuficiencia cardíaca, sino para corregir las asincronías ventriculares que suelen producirse en el contexto de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica.*

### 2. ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES PARA RESINCRONIZAR UN PACIENTE?

De acuerdo con las guías internacionales, la CRT está indicada para sujetos con insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento

médico óptimo, con fracción de eyección ventricular izquierda menor o igual a 35%, clase funcional III/IV ambulatoria (NYHA), complejo QRS igual o mayor a 120 milisegundos (ms) y ritmo sinusal, constituyendo una recomendación clase I, nivel de evidencia A.

*Comentarios prácticos: para seleccionar adecuadamente el paciente para CRT, se debe evaluar si efectivamente se está suministrando un tratamiento farmacológico óptimo (en tipo de fármacos, pero más aun en dosis). Por otra parte, aunque no se requiere la comprobación de la asincronía mecánica, es de utilidad constatarla por ecocardiografía <sup>(4)</sup>, comprobación que se hace más necesaria cuanto menos ancho es el complejo QRS.*

### 3. ¿CUÁLES SON LOS CAMBIOS CELULARES EN EL MIOCARDIO CON LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA?

La insuficiencia cardíaca promueve cambios de tres órdenes: perfusión, metabolismo oxidativo e inervación autonómica. En la primera etapa de la insuficiencia se detectan alteraciones en el envío de flujo anterógrado, hacia la circulación general, sin cambios en el metabolismo oxidativo, lo que implica una pérdida de la eficiencia cardíaca; posteriormente se deterioran los flujos regionales, especialmente en el ventrículo izquierdo, mientras se incrementa la liberación de noradrenalina y se dificulta su recaptación. La terapia de resincronización cardíaca es capaz de revertir estos cambios negativos, a la vez que promueve el llamado "remodelado inverso" del corazón.

1. Director del Curso de Electrocardiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina. Training and Educational Consultant Medtronic Latin America.

2. Cardióloga. Electrofisióloga. Hospital de la Mujer, Hospital Vasco de Quiroga, Morelia, México.

Recibido marzo 30, 2011; aceptado abril 13, 2011

*Comentario práctico: una interesante revisión del tema puede encontrar el lector en la publicación de Ukkonen H y colaboradores (5).*

#### 4. ¿CÓMO SE VALORA EL RESULTADO DE LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA?

Una terapia que compromete tantos factores siempre crea el desafío sobre cómo valorar los resultados de modo que se pueda aseverar que la misma ha sido exitosa. Hay, sin embargo, tres aspectos que se deben analizar: a) los cambios clínicos, sin desconocer que encierran siempre subjetividad por parte del paciente y aun del médico tratante; b) las modificaciones anátomo-funcionales detectables a través de estudios complementarios (principalmente el ecocardiograma por su facilidad de ejecución, bajo costo y repetibilidad), y c) las mediciones relacionadas con el pico de consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) durante el ejercicio que nos habla de cambios metabólicos.

*Comentarios prácticos: cuando se analizan los resultados desde el campo de la clínica, debe tenerse en cuenta el peso del factor subjetivo. El paciente “quiere” sentirse mejor, y también pone su confianza en el complicado dispositivo que se le ha implantado. En el estudio MIRACLE (6), se observan efectos favorables en el grupo control, cuyo CRT se encontraba inactivado, poniendo de esta manera en evidencia el “efecto placebo”.*

#### 5. ¿CÓMO MEDIR LA RESPUESTA A LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA, CUÁLES SON LOS PRINCIPALES PARÁMETROS A CONSIDERAR?

Los parámetros que se pueden analizar son múltiples, hecho que también conlleva la posibilidad de confundirse respecto del dictamen de éxito en el tratamiento. En la tabla 1 que se adjunta, se los ha dividido en los tres ítems ya mencionados: parámetros clínicos, parámetros anátomo-funcionales y parámetros metabólicos. También es de particular importancia establecer un porcentaje de variación de cualquiera de los parámetros mencionados, por debajo del cual no puede considerarse satisfactoria la respuesta, aun cuando hubiera variado en un sentido positivo (7,8). En la misma tabla 1 se consignan las variaciones actualmente aceptadas.

TABLA 1

CONDICION CLINICA	*Clase funcional	≥ 1 CF
	*Capacidad Ejercicio	≥ 20%
	*QoL score (descenso)	≥ 8 puntos
CAMBIOS ECOCARDIOGRAFICOS	*disminución DDVI	≥ 15%
	*disminución VFDVI	≥ 10%
	*disminución VFSVI	≥ 10%
	*aumento FEVI	≥ 6 puntos
	*cambios en la RM	≥ 1 grado
PARAMETROS METABOLICOS	*aumento pico VO <sub>2</sub>	≥ 10%

CF: clase funcional; QoL score: score de calidad de vida de Minnesota; DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; VFDVI: volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo; VFSVI: volumen de fin de sístole ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; RM: regurgitación mitral; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.

#### 6. ¿CÓMO DEFINIMOS UN RESPONDEDOR?

La respuesta debe contemplar necesariamente los objetivos que nos hayamos fijado para la terapia de resincronización que indicamos a un determinado paciente. ¿Están nuestras expectativas enfocadas a mejorar la calidad de vida del paciente?, ¿pretendemos ofrecerle calidad y cantidad de vida?

En la publicación de Bleeker y colaboradores (4), se analizan los resultados obtenidos en 101 pacientes que obtuvieron mejoría clínica, aunque solamente 73% de ellos se acompañaba de cambios ecocardiográficos correspondientes a un remodelado inverso. ¿Tiene esta divergencia valor pronóstico? En el gráfico modificado de Yu y colaboradores (9) (tabla 2), el interrogante es contestado; puede verse que las mejorías clínicas no aseguran mayor supervivencia, pues esta se haya invariablemente ligada al proceso de remodelado inverso.

*Comentarios prácticos: en la tabla 2 es claro que el paciente puede ver mejorada su clase funcional, su evaluación de la calidad de vida y aun su capacidad para el ejercicio, sin que ello signifique una mayor probabilidad de supervivencia (tres parámetros superiores). En los tres parámetros inferiores se observan cambios significativos anatómicos y funcionales, que indican un positivo remodelado inverso del corazón y un incremento, con valor estadístico, de la supervivencia.*

TABLA 2

	Sobrevivientes n=119	No sobrevivientes n=22	Valor de "p"
Δ NYHA CF	-0.87	-0.75	NS
Δ Caminata 6 min (metros)	85	56	NS
Δ QoL score	-13.7	-12.0	NS
Δ VFSVI (%)	-19.8	- 5.9	0.001
Δ VFDVI (%)	-12.4	- 3.0	0.004
Δ FEVI (%)	7.0	2.8	0.008

NYHA: New York Heart Association, QoL: score de Minnesota; VFSVI: volumen de fin de sístole ventricular izquierdo; VFDVI: volumen de fin de diástole ventricular izquierdo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

### 7. ¿CÓMO DEFINIMOS UN NO RESPONDEDOR?

Una vez más debemos establecer antes nuestras expectativas. ¿Pretendemos ofrecer calidad de vida o calidad y cantidad de vida? Acorde con ese objetivo prefijado, mejorías clínicas podrán ser consideradas un éxito terapéutico si es lo pretendido; si en cambio se busca ofrecer calidad y cantidad de vida, la mejoría clínica deberá acompañarse de fenómenos de remodelado inverso y subsecuentemente de mejoras funcionales metabólicas, para calificar el tratamiento como exitoso. Mientras, mejoras con valores menores a los consignados en la tabla 1 en todos los campos configurarán el grupo de los auténticamente no respondedores.

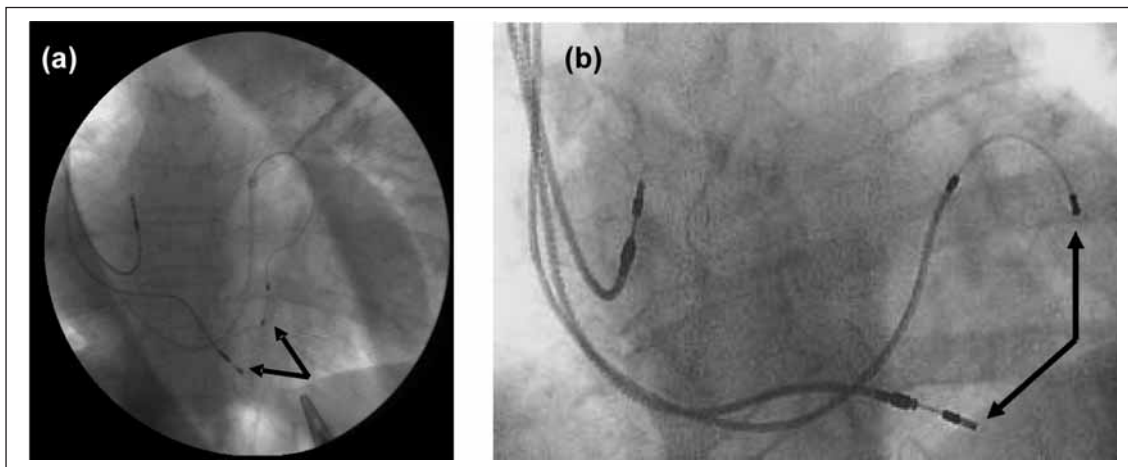
*Comentarios prácticos: ¿cuándo se origina un no respondedor? (10,11). La respuesta: a) cuando se ha seleccionado mal el candidato para ese tratamiento. Pacientes en condiciones terminales, intentos de estimular en áreas inactivas, menos de 11 segmentos viables, sobre un total de 17 al ecocardiograma 3D, (especificidad 87%) (12), fenómenos isquémicos en actividad que necesitan de revascularización previa, pacientes dependientes de fármacos inotrópicos, insuficiencias mitrales orgánicas que requieren de recambio valvular, se encuentran entre las principales causas que promueven el fracaso de la CRT; b) cuando se ha realizado una técnica incorrecta. Electrodo del seno coronario en posición inadecuada, malos umbrales, distancia demasiado estrecha entre el electrodo del ventrículo derecho y el del seno coronario (figura 1), y c) programación inadecuada del resincronizador. Un intervalo AV o VV mal programado puede borrar todo el mérito de una selección e implante adecuados.*

### 8. ¿CÓMO DEFINIR UN SÚPER RESPONDEDOR?

Al igual que en las definiciones de respondedor y no respondedor, debemos remitirnos a las clasificaciones existentes para encuadrar un paciente como un respondedor excepcional. Al respecto la literatura no es homogénea y menciona a los hiper respondedores (13): sujetos que luego de seis meses alcanzan CF I con una FEVI > 50%, y a los súper respondedores (14,15): generalmente mujeres, con una FEVI que aumenta por encima de 20% del valor inicial, con niveles previos bajos de BNP portadores de cardiopatía no isquémica, y en general sujetos que tienen el electrodo implantado en la porción lateral media del ventrículo izquierdo.

*Comentarios prácticos: con cualquiera de las dos definiciones referidas a pacientes con respuestas por encima de lo habitual o esperable, se alude siempre a pacientes con miocardiopatía no isquémica. Del total de individuos resincronizados, solo 5% llenan los requisitos para ser considerados respondedores excepcionales. Los fundamentos pueden estar relacionados a dos circunstancias: bloqueo de rama izquierda sin daño miocárdico extendido, o sujetos con afección reversible del compromiso miocárdico a quienes prematuramente se les implantó un dispositivo de CRT.*

*El bloqueo de rama izquierda aislado ha sido descrito en ocasiones (16) y responde muy favorablemente a la resincronización por ser una alteración eléctrica que no se acompaña de daño miocárdico. En el caso de alteraciones reversibles del compromiso miocárdico, la intoxicación medicamentosa, los disturbios electrolíticos y las miocarditis son los diagnósticos a tener en cuenta, particularmente si el pa-*



**Figura 1.** Pérdida del efecto de resincronización, por acentuada proximidad de los catéteres del VD y del seno coronario (a), distancia buscada (b)

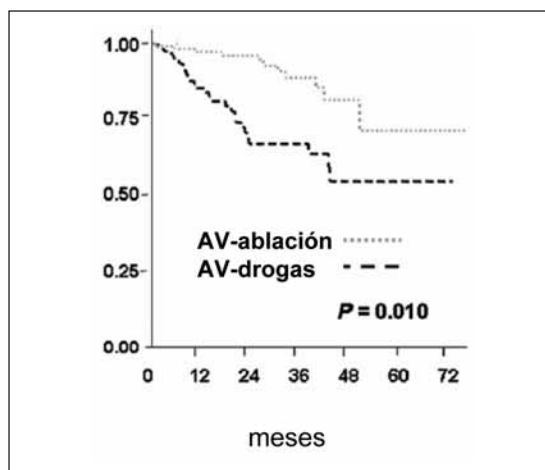
*ciente no tiene una historia de insuficiencia cardíaca crónica, o si refiere un episodio de infección respiratoria reciente.*

#### 9. ¿ES TIEMPO DE EXPANDIR LAS INDICACIONES EN RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA?

Las indicaciones consideradas clase I, nivel de evidencia A incluyen las siguientes condiciones: ritmo sinusal; CF III/IV; FEVI ≤ 35%; \*QRS ≥ 120 ms, y terapia médica óptima. En todo tratamiento exitoso suelen desarrollarse más tarde procesos de expansión de las indicaciones, que en general parten de las condiciones iniciales que se flexibilizan para beneficiar a más pacientes. Asumiendo que la baja fracción de eyección es una condición omnipresente en la insuficiencia cardíaca, y que la terapia farmacológica debe ser siempre óptima, las nuevas indicaciones deberían ser consecuencia de la flexibilización de los restantes criterios. Quedan pues tres ítems para analizar: la indicación de CRT en sujetos con QRS angosto, la CRT en sujetos con fibrilación auricular (FA), y la CRT en clases funcionales menos comprometidas (CF I/II).

De las investigaciones sobre la utilidad de la CRT en QRS angosto, sobresale el estudio RethinQ<sup>(17)</sup>, que no pudo demostrar beneficios con la resincronización, y por el momento no se considera indicación en las guías de tratamiento.

Con los sujetos que reúnen criterios de resincronización, pero que tienen fibrilación auricular en lugar de ritmo sinusal, los resultados de la CRT han sido favorables. Sin embar-



**Figura 2.** Sobrevida total en pacientes con FA y ablación del nodo AV o tratamiento con fármacos (modificado de Gasparini et al: Eur Heart J 2008; 29: 1644-52.)

go, el tratamiento debe necesariamente asociar fármacos que frenen la conducción en el nodo AV o provocar mediante ablación el bloqueo AV completo. En ambas circunstancias se busca evitar la interferencia de los impulsos generados por la arritmia auricular que, conduciéndose hacia los ventrículos impida la estimulación biventricular en un alto porcentaje de latidos, que es el objetivo terapéutico buscado (>92% en 24 horas).

En la figura 2 pueden observarse las curvas comparativas de CRT con FA asociada a ablación del nodo AV y FA asociada a fármacos que retardan o bloquean la conducción AV. Los resultados demuestran que los pacientes con ritmo sinusal y aquellos con FA sometidos a ablación ostentan resultados si-

**TABLA 3.** RESINCRONIZACIÓN EN CLASES FUNCIONALES BAJAS

ESTUDIO	PTES	CF I	CF II	F. UP	END POINTS
MIRACLE ICD II (CRT-D. 2004)	186	15%	85%	6 m	* remodelado ** cap. ejercicio
REVERSE (CRT-D. 2008)	610	18%	82%	12 m	*evol de la IC ** eco: VFS
MADIT CRT (CRT-D. 2009)	1820	15%	85%	30 m	* mortalidad + IC
RAFT (CRT-D. 2010)	1798	20% (CFIII)	80%	40 m	* mortalidad + IC

Mortalidad+IC: suma de eventos, muerte o internación por insuficiencia cardiaca. El estudio RAFT incluyó pacientes en CF II (80%) y III (20%) (en gris), aunque este último grupo fue analizado por separado.

milares, mientras que en el grupo con FA y fármacos no se alcanza a igualar la eficacia de los otros grupos.

En las publicaciones de Gasparini y colaboradores<sup>(18,19)</sup>, las mejoras en capacidad funcional, disminución del volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo, incremento de la FEVI y porcentaje de sobrevida, no difieren entre sujetos con ritmo sinusal o con FA más ablación, pero son significativamente inferiores en aquellos con FA y tratamiento con fármacos.

*Comentario práctico: a pesar de ello, en las guías actuales, pacientes con indicación de CRT en FA con ablación del nodo AV figura como recomendación IIa, nivel de evidencia B, mientras que para FA más tratamiento farmacológico la recomendación es IIa, nivel de evidencia C.*

Finalmente, en relación con la expansión de las indicaciones de CRT en clases funcionales bajas (CF I/II), diversos estudios<sup>(20-23)</sup> han demostrado la utilidad de implantar CRT en sujetos que reúnen requisitos para terapia de resincronización aunque se encuentren todavía en CF II.

En la tabla 3 se resumen las características de los cuatro principales estudios.

*Comentarios prácticos: previsiblemente la CRT iba a alcanzar la indicación para clases funcionales más bajas. Sin embargo, hay que observar que en los cuatro estudios predominan claramente los pacientes incluidos en CF*

*II (80% o más), y las nuevas guías amplían la recomendación de CRT clase I nivel de evidencia A, a sujetos en CF II, FE ≤ 35%, ritmo sinusal, terapia médica óptima, pero QRS ≥ 150 ms.*

*¿Por qué se han concentrado las guías exclusivamente en la CF II? La respuesta está implícita en la misma clasificación de la NYHA: la clase I es fácilmente identificable pues el paciente es asintomático y con muy bajo riesgo de vida, la clase IV también es sencilla de establecer porque los pacientes se hayan en una fase avanzada y refractaria de su insuficiencia cardiaca. Las clases II y III se suelen confundir con facilidad pues dependen, más que las otras, de la subjetividad del paciente, de la subjetividad del médico y finalmente de la propia variabilidad en la condición del sujeto que puede pasar en días o semanas de una clase a la otra.*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Heno L, et al. Four-chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994; 17: 1974-9.
2. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute Hemodynamic effect of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *JACC* 1998; 32: 1825-31.
3. Burri H, Lerch R. Echocardiography and patient selection for cardiac resynchronization therapy: a critical appraisal. *Heart Rhythm* 2006; 3: 474-9.

4. **Bleeker GB, Bax JJ, Win-Hong Fung J, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ**, Clinical versus Echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 260-3.
5. **Ukkonen H, Sundell J, Knuuti J**. Effects of CRT on myocardial innervation, perfusion and metabolism. *Europace* 2008; 10 (suppl 3): iii114-iii117.
6. **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.
7. **Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E, et al**. Reduced ventricular volumes and improve systolic function with cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2007; 115: 2136-44.
8. **Mullens W, Verga T, Grimm RA, Starling RC, Wilkoff BL, Tang WH, et al**. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *JACC* 2009; 53: 600-7.
9. **Yu CM, Bleeker GB, Win-Hong Fung J, 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.
10. **Greenberg B, Mehra MR**. All patients with heart failure and interventricular conduction defect or dyssynchrony should not receive cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 114: 2685-91.
11. **Garillo R**. Terapia de resincronización cardíaca: estado actual e identificación de pacientes no respondedores. *Rev Paraguaya Cardiol* 2007; 5: 119-25.
12. **Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets. et al**. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006; 47: 1565-70.
13. **Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ**. Patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long term evolution. *Europace* 2009; 11: 350-5.
14. **Antonio N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al**. Identification of super-responders to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom and left ventricular geometry. *Europace* 2009; 11: 343-9.
15. **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.
16. **Seung-Joon L, McCulloch C, Mangat I, et al**. Isolated branch block and left ventricular dysfunction. *J Cardiac Fail* 2003; 9:87-92.
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; 357:2461-2471.
18. **Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al**. Four-years efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. *JACC* 2006; 48:734-43.
19. **Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al**. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1644-52.
20. **Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al**. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter- defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-8.
21. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group**. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *JACC* 2008; 52: 1834-43.
22. **Moss AJ, 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; 361:1-10.
23. **Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al**. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-95.