



Preguntas y respuestas

Nuevas indicaciones de la terapia de resincronización cardíaca

New indications for cardiac resynchronisation therapy

María Emilce Trucco*, Juan Fernández-Armenta Pastor y José María Tolosana Viu

Unidad de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2013

Aceptado el 6 de abril de 2013

On-line el 16 de agosto de 2013

Introducción

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha resultado ser un importante avance terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) evolucionada, disfunción ventricular y QRS ancho. En los últimos años se han modificado progresivamente las indicaciones de TRC, cambiando el perfil de los candidatos a la resincronización. En este trabajo revisaremos las indicaciones más recientes y controvertidas en resincronización cardíaca.

Terapia de resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca ligera. Clase funcional NYHA I-II

La TRC demostró en un principio los beneficios en términos de remodelado ventricular inverso, mejoría sintomática, ingresos hospitalarios y mortalidad en pacientes con QRS ancho e IC avanzada (clase NYHA III-IV). Recientemente varios

estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la TRC en pacientes con IC leve (clase NYHA II).

La evidencia que soporta la recomendación de la TRC en pacientes con IC leve deriva fundamentalmente de 3 ensayos clínicos: REVERSE, MADIT-CRT y RAFT¹.

El ensayo REVERSE incluyó a 610 pacientes con miocardiopatía dilatada (DTDVI ≥ 55 mm) en clase funcional NYHA I o II, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$ y QRS ≥ 120 ms y ritmo sinusal. Todos los pacientes recibieron un dispositivo de TRC (82% dispositivos con TRC-D) y fueron aleatorizados a TRC «on» versus «off». Durante los 12 primeros meses el objetivo primario del estudio, un combinado de mortalidad, hospitalización y deterioro clínico no fue alcanzado. Sin embargo, se demostró una marcada reducción en los volúmenes ventriculares, así como una mejoría en la función sistólica y un retraso en los ingresos por IC en el grupo de TRC «on». Un subanálisis de este estudio realizado en 262 pacientes con un seguimiento mayor (24 meses) demostró una reducción en el objetivo combinado de mortalidad y hospitalización por IC en el grupo de «TRC-on» respecto al grupo control, con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilcetruccho@gmail.com (M.E. Trucco).

1889-898X/\$ – see front matter © 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.04.001>

un *hazard ratio* (HR) de 0,38 ($p=0,003$). En este grupo, el 19% de los pacientes presentó deterioro clínico frente al 34% en el brazo control ($p=0,01$). Los pacientes tratados con resincronización cardiaca además tuvieron un remodelado inverso marcadamente superior que el grupo control. La mejoría en los diámetros ventriculares y FEVI fue progresiva a lo largo del tiempo de seguimiento, dándose en su mayor parte en los primeros 6 meses del estudio.

El estudio MADIT-CRT analizó una serie de 1.820 pacientes en clase funcional NYHA I-II, FEVI $\leq 30\%$, ritmo sinusal y QRS ≥ 130 ms, que fueron aleatorizados a TRC-D o solo desfibrilador. La TRC disminuyó la mortalidad y el número de ingresos por IC: 17% en el grupo de TRC vs 25% en el grupo control, con un HR de 0,66 (IC 95%, 0,52-0,84; $p=0,001$). En este estudio, la mayor parte de este beneficio se apreció en la reducción de episodios de IC, sin que se alcanzaran diferencias significativas en disminución de la mortalidad. Los pacientes tratados con TRC disminuyeron significativamente los volúmenes del ventrículo izquierdo, mejorando su FEVI. Al igual que el MADIT CRT, el RAFT comparó TRC-D versus DAI en una serie de 1.789 pacientes con FEVI $\leq 30\%$, ritmo sinusal y QRS ≥ 120 ms o QRS estimulado ≥ 200 ms, estando la mayoría de los pacientes (81%) en clase funcional NYHA II. En este trabajo se objetivó una reducción en el objetivo primario de mortalidad o ingresos hospitalarios por descompensación cardiaca en los pacientes tratados con TRC (HR=0,75; $p=0,001$) con un seguimiento medio de 40 ± 20 meses. Los resultados mostraron además una reducción de la mortalidad total (HR=0,75; $p=0,003$) en el grupo con TRC-D.

Un metaanálisis reciente, con datos de más de 7.500 pacientes, concluye que la evidencia actual para el uso de la TRC es aún más sólida en pacientes levemente sintomáticos que en estadios avanzados de IC².

A la luz de estas evidencias, las nuevas guías europeas de IC recomiendan la TRC en pacientes en clase funcional II, no solo para reducir la morbilidad sino también el riesgo de muerte prematura.

Aunque finalmente se ha demostrado el beneficio de la TRC en pacientes en clase NYHA II en términos de mortalidad, probablemente el aspecto más relevante de los resultados obtenidos es el remodelado inverso cardiaco. La TRC retrasa la progresión de la enfermedad, lo que se traduce en menos hospitalizaciones y en más años de vida con buen estatus funcional.

Los pacientes completamente asintomáticos (NYHA I) están muy poco representados en los ensayos clínicos. Tan solo supusieron el 18% de los pacientes en el REVERSE y el 15% del MADIT-CRT. La evidencia actual no sostiene el uso de TRC en estos pacientes.

Las nuevas guías europeas, basándose en los datos obtenidos del RAFT y del MADIT-CRT, establecen la recomendación de TRC en pacientes en clase NYHA II, ritmo sinusal, QRS ≥ 150 ms o QRS ≥ 130 ms si tiene morfología de bloqueo de rama izquierda (BRIHH), cuando la FEVI es $\leq 30\%$. No obstante, dados los efectos positivos descritos en el REVERSE de la TRC sobre el remodelado inverso cardiaco, sería razonable extender la indicación de TRC a aquellos pacientes en clase NYHA II y FE $\leq 35\%$, como recomiendan las actuales guías norteamericanas³.

Terapia de resincronización cardiaca en pacientes con fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población general y su prevalencia aumenta con la presencia de IC. En torno al 20-25% de los pacientes con indicación de TRC presentan FA concomitantemente. A pesar de la gran prevalencia de pacientes con FA, en la mayoría de ensayos clínicos publicados sobre TRC se incluyen solo pacientes en ritmo sinusal.

Para lograr una mejor respuesta a la TRC se necesita un alto porcentaje de estimulación ventricular. El problema en los pacientes con FA es la falta de asincronía auriculoventricular (A/V), lo que dificulta la estimulación ventricular efectiva si no se logra un adecuado control de la frecuencia cardiaca intrínseca del paciente. En el momento actual no existen estudios aleatorizados que determinen cuál es la mejor estrategia a seguir en estos pacientes: ablación del nodo A/V o control farmacológico de la frecuencia cardiaca.

La evidencia sobre resincronización cardiaca en pacientes con FA está basada en estudios observacionales. Un reciente metaanálisis⁴ que analizó los datos de 23 estudios publicados, incluyendo un total de 7.495 pacientes con disfunción ventricular, QRS ancho y clase funcional III-IV, de los cuales 1.912 (25%) estaban en FA, demostró que la respuesta clínica en los pacientes con FA tiende a ser menor en comparación con aquellos en ritmo sinusal (RR=1,32; IC 95%, 1,12-1,15). Además, los pacientes en FA tienen una mortalidad del 10,8% por año en FA frente al 7,1% por año en los pacientes en ritmo sinusal (RR=1,50; IC 95%, 1,08-2,09).

El manejo actual de los pacientes con FA tratados con resincronización cardiaca es controvertido. Existen estudios que demuestran que la ablación del nodo A/V es beneficiosa en estos pacientes, mejorando la respuesta a la TRC y la supervivencia, mientras que otros abogan por una actitud más conservadora, realizando la ablación del nodo A/V solamente si no se logra una adecuada estimulación ventricular. Recientemente, nuestro grupo ha publicado un estudio observacional prospectivo multicéntrico que incluyó pacientes en ritmo sinusal y en FA⁵ en los cuales se llevó a cabo la ablación del nodo A/V si la terapia farmacológica óptima no lograba un 85% de estimulación ventricular. A pesar de que solo el 28% de los pacientes en FA requirieron la ablación del nodo A/V, el porcentaje de respondedores fue similar en los pacientes en FA y en los pacientes en ritmo sinusal, sin diferencias entre los pacientes con y sin ablación del nodo AV. La mortalidad fue mayor en los pacientes con FA.

En cuanto a la TRC en pacientes con FA e IC leve, un subestudio del RAFT, que incluyó 229 pacientes en FA, no encontró ningún beneficio de la TRC-D frente al DAI en pacientes con FA e IC ligera (clase funcional NYHA II). En el momento actual la indicación de resincronización cardiaca en estos pacientes está limitada a las clases funcionales III-IV.

Dada la ausencia de estudios aleatorizados en este subgrupo de pacientes y con los resultados obtenidos de los distintos estudios observacionales, las últimas guías europeas de IC y TRC recomiendan la TRC en pacientes en FA, con clase funcional III o IV ambulatoria con duración de QRS > 120 ms y FEVI $< 35\%$ con expectativa de vida mayor a un año. La

indicación se establece como clase IIa con nivel de evidencia B si al paciente se le realiza una ablación del nodo A/V y como indicación IIb con nivel de evidencia C si el paciente requiere estimulación por frecuencia ventricular lenta o tiene una frecuencia cardíaca en reposo de 60 latidos/min y en ejercicio de 90 latidos/min¹.

Importancia de la morfología y el ancho del QRS en la terapia de resincronización cardíaca

La mayoría de los pacientes candidatos a TRC tienen un QRS ancho debido a la presencia de un BRIHH; no obstante, existe una proporción menor de pacientes que tienen el QRS ancho por bloqueo de rama derecha (BRDHH) o por un trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

Los pacientes con BRDHH tratados con resincronización cardíaca tienen un peor pronóstico³. En el estudio CARE-HF, el 9% de los pacientes tenían BRDHH. En el análisis multivariado, el BRDHH aparece como predictor independiente de mortalidad, duplicando el riesgo de mortalidad o de hospitalización por causa cardiovascular. En el MADIT-CRT y en el MIRACLE, los pacientes que tenían BRDHH no se beneficiaron de la TRC. En ellos no se reducen ni la mortalidad ni los ingresos hospitalarios, ni mejoró la FEVI ni su capacidad funcional. En el registro retrospectivo Medicare⁶, los pacientes con BRDHH tuvieron un 40% de riesgo relativo superior de mortalidad en comparación con los pacientes que tenían BRIHH.

Los análisis de subgrupos del MADIT-CRT y del RAFT muestran que el beneficio de la TRC se circunscribió a los pacientes con QRS \geq 150 ms y/o con patrón de BRIHH. No se observó beneficio en los pacientes con QRS entre 120 y 150 ms. Los pacientes con BRIHH mejoran con la TRC a pesar de QRS inferiores a 150 ms.

Es por ello que las nuevas guías han extendido la indicación de implante de TRC a pacientes con bloqueo de rama izquierda y QRS \geq 130 ms (recomendación IA). Para el resto de morfologías de QRS, en los que la evidencia es menos sólida, se mantiene el punto de corte de 150 ms¹.

Terapia de resincronización cardíaca en pacientes que requieren estimulación ventricular por bloqueo auriculoventricular

La estimulación convencional del ventrículo derecho altera la secuencia cardíaca normal de activación de forma similar al BRIHH. Datos observacionales y experimentales sugieren que esto podría deteriorar la función del ventrículo izquierdo.

Aunque aún no se ha demostrado reducción de ingresos hospitalarios y de mortalidad, y que la mayoría de los estudios multicéntricos excluyen a estos pacientes, las guías actuales recomiendan considerar la TRC en pacientes con indicación convencional de estimulación ventricular e IC. Se recomienda la TRC en pacientes con CF III o IV con FEVI < 35% que requieren estimulación ventricular continua o muy frecuente, independientemente de la duración del QRS, como indicación IIa con nivel de evidencia C. En paciente en clase funcional II de la NYHA se establece como recomendación IIb

con nivel de evidencia C⁴. No obstante, creemos que en estos pacientes se debería ir un paso más adelante, dado el cambio hemodinámico que provoca la estimulación ventricular desde el VD. En pacientes con disfunción ventricular sería recomendable considerar la TRC en todos los que requieran estimulación ventricular continua por bloqueo A/V, independientemente de su clase funcional basal, como recomiendan las guías americanas³.

Conclusiones

En este trabajo hemos revisado las distintas indicaciones de resincronización cardíaca. Recientemente varios estudios clínicos han demostrado los beneficios de la TRC en pacientes en clase funcional NYHA II. La TRC está pasando de ser una terapia paliativa para pacientes en fases avanzadas de la IC a convertirse en un tratamiento que debe ser ofrecido precozmente a pacientes con IC y bloqueo de rama izquierda. Sería razonable extender en estos pacientes el punto de corte de FEVI al 35% en lugar del 30% que indican las actuales guías europeas.

Por otro lado, varios estudios observacionales y metaanálisis han demostrado los beneficios de la TRC en pacientes con FA en clase funcional NYHA III. En estos pacientes se debe realizar un estrecho seguimiento para poder alcanzar un alto porcentaje de estimulación ventricular efectiva, ya sea con fármacos o si fracasan con ablación del nodo A/V.

Los pacientes que más se benefician de la TRC son aquellos con BRIHH o con QRS > 150 ms. Los pacientes con BRDHH tienen un peor pronóstico, y con los datos obtenidos en estudios actuales no deberían considerarse candidatos a recibir un dispositivo de TRC.

Dados los efectos perjudiciales de la estimulación ventricular derecha sobre la función ventricular, en los pacientes con FE deprimida que necesiten estimulación ventricular continua por bloqueo A/V se debería considerar la TRC independientemente de la anchura de su QRS previo y de su clase funcional basal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
2. Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011;183:421-9.
3. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, et al., Heart Failure Society of America Guideline Committee. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2012;18:94-106.

4. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8:1088-94.
5. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *Eur J Heart Fail*. 2012;14:635-41.
6. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, et al. Bundle-branch blocks morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*. 2010;122:2022-30.