

Terapia eléctrica en la insuficiencia cardíaca

Valentina M. Bichara*

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es una de las enfermedades más prevalentes en los países occidentales, siendo la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular¹. Su alta prevalencia en la actualidad se debe al envejecimiento de la población, al promisorio pronóstico de la cardiopatía isquémica y al control de la hipertensión arterial.

Está asociada a una morbilidad y una mortalidad elevadas, generando deterioro en la calidad de vida de los pacientes; así como también, altos costos a la salud pública considerando la elevada tasa de rehospitalizaciones que provoca, y siendo aún mayor el número de hospitalizaciones, de óbitos y altos costos económicos en aquellos pacientes con ICC avanzada.

Diferentes modelos fisiopatológicos fueron considerados en esta enfermedad durante las últimas décadas. Inicialmente se consideró un problema exagerado de retención de agua y sal, debido a alteraciones del flujo sanguíneo renal (modelo cardiorrenal). Con las mediciones hemodinámicas entre las décadas de los años 60 y 80, se constata que la ICC se asocia a disminución del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica excesiva (modelo hemodinámico), resultando efectivo el tratamiento con drogas vasodilatadoras e inotrópicos. Posteriormente, se demostró que en respuesta al deterioro de la función cardíaca, se produce la activación de sistemas destinados a mantener la hemodinamia y el metabolismo sistémico (modelo neurohormonal- inmunoinflamatorio)². Este modelo adquiere relevancia con la llegada del estudio CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), observándose una reducción del riesgo de muerte del 40% para aquellos pacientes que recibían terapia moduladora del eje renina-angiotensina-aldosterona. A partir de entonces, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) constituyen uno de los pilares del tratamiento médico en estos pacientes. Ulteriormente, se demuestra el fenómeno de escape

de la aldosterona, a pesar del bloqueo de la angiotensina, y basado en ello, surge el estudio RALES³ (*Randomized Aldactone Evaluation Study*). En este estudio fueron aleatorizados 1663 pacientes, portadores de ICC graves, a espironolactona o placebo, debiendo ser interrumpido el estudio al observarse franca disminución en la mortalidad con el uso de espironolactona.

El tercer grupo de fármacos de importancia en la terapéutica de la ICC está constituido por los bloqueantes beta del sistema nervioso simpático, involucrado en la fisiopatología de la enfermedad. Numerosos estudios demuestran, entre los beneficios, aumento de la supervivencia, reducción de hospitalizaciones por descompensación, disminución de nuevos eventos cardiovasculares y mejoría en la clase funcional según la *New York Heart Association* (NYHA). Entre los más relevantes, se destacan el estudio COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*), el CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) y el MERIT HF (*Metroprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*). Las drogas utilizadas en dichos estudios son las referentes para el tratamiento de la ICC, por los resultados obtenidos en reducción de mortalidad.

El pronóstico de los pacientes con ICC avanzada es todavía desalentador por la progresión de la enfermedad, a pesar de las opciones terapéuticas farmacológicas surgidas en las últimas décadas.

Terapia eléctrica en la ICC

El advenimiento de la terapia eléctrica ha marcado una revolución en el tratamiento de la ICC, a través del beneficio de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y el uso del cardiodesfibrilador implantable (CDI), traducándose en mejoría hemodinámica y reducción de muerte en pacientes con ICC, en aquellos pacientes

* Médica cardióloga. Hospital Centro de Salud. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dra. Valentina M. Bichara
Maipú 718. Piso 4° "B". CP: 4000 - Tucumán. República Argentina.
E-mail: valentinabichara@hotmail.com

Recibido: 26/08/2008
Aceptado: 12/01/2009

que no presentan evolución favorable aún encontrándose en tratamiento médico óptimo y habiéndose descartado cualquier causa agravante.

Su aplicación por separado o en forma conjunta, continúa generando discrepancias.

Estos avances nos permiten considerar en el tratamiento de la ICC, la aplicación de un resincronizador para lograr actividad eléctrica adecuada con sincronía durante la actividad contráctil, y así obtener mejor *performance* del ventrículo izquierdo. Debido a que la disincronía genera uso ineficiente de energía por parte del corazón, denominándose a este proceso desacoplamiento mecanoenergético⁴.

Terapia de resincronización cardíaca

Cuando ocurre daño miocárdico, se producen alteraciones en el sistema de conducción que pueden generar disincronía, llevando a cambios en la velocidad y dirección de la conducción eléctrica con despolarización ventricular anormal. Esto se traduce en un aumento de la duración del QRS, generando una contracción más tardía de algunas regiones del ventrículo izquierdo y alterando la función sistólica⁵. Ello se debe a la desestructuración miocárdica a partir de la dilatación ventricular, que condiciona activación del sistema neurohormonal y produce alteraciones en la matriz colágena. Esta prolongación sucede en forma progresiva, debido a que la disincronía produce una mayor dilatación ventricular, generándose un círculo vicioso en el proceso^{6,7}.

En la mayoría de los casos, la prolongación del complejo QRS se manifiesta como bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), acompañado por baja fracción de eyección y diámetros aumentados del ventrículo izquierdo. La prolongación de la duración del complejo QRS es un predictor de mortalidad, ya que existe una relación directa entre el ancho del QRS y la fracción de eyección.

Rol de la disincronía en la resincronización

La disincronía mecánica es considerada en términos de componentes inter e intraventriculares. La disincronía interventricular se refiere al retraso en la activación del ventrículo izquierdo en relación al ventrículo derecho, y evaluado por ecocardiografía Doppler tisular, se define como la diferencia en el tiempo del intervalo pre-eyectivo entre el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho. Un retraso de 40 mseg (milisegundos) o más en esta activación es un marcador de disincronía⁸.

La disincronía intraventricular se refiere a retrasos en la contracción de un/os sector/es del ventrículo izquierdo, en relación a otros. Se considera, basándose en la mayoría de los estudios publicados, un tiempo \geq a 65 mseg. Pitzalis y col.⁹ demostraron que cuando la demora entre estas paredes es \geq a 130 mseg, la terapia de resincronización cardíaca mejora la fracción de eyección en

el 79% de los pacientes, y cuando es menor a esa cifra, sólo mejora el 9%.

La terapia de resincronización cardíaca mejora ambos tipos de disincronía⁵.

La duración del QRS, según las guías de recomendación en terapia de resincronización, es uno de los puntos principales en la selección de los pacientes.

En un estudio, se observó que la duración en el QRS ($>$ a 120 mseg) se incrementó en un 10%, 37% y 53%, a medida que los pacientes empeoraron su clase funcional I, II, III (NYHA), respectivamente¹⁰.

Pero es importante considerar que, aún independientemente de la duración del complejo QRS, la presencia de disincronía intraventricular se asocia con ICC avanzada, mayor deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo y peor pronóstico para el paciente¹¹.

Algunos pacientes con complejos QRS de duración normal tienen igualmente una activación de la pared libre del ventrículo izquierdo retardada, indicando una forma heterogénea de activación eléctrica. Estos pacientes con ICC y con QRS normal presentan disincronía mecánica.

Son ciertos ambos hechos, ya que hay pacientes con complejo QRS ensanchado que no presentan alteración electromecánica (en una proporción de aproximadamente el 30%). Esto explicaría algunos fracasos en la terapia de resincronización, a pesar del angostamiento del complejo QRS.

De igual modo, pacientes con complejo QRS normal pueden tener disincronía ventricular. Es probable que el electrocardiograma, si bien continúa siendo útil en la selección de pacientes a resincronizar, no sea lo suficientemente sensible para detectar la presencia y severidad de la demora electromecánica que da por resultado una alteración en la contractilidad del ventrículo izquierdo. Otros métodos son necesarios para completar la evaluación y seleccionar en forma adecuada los pacientes para dicha terapia.

Las guías del *American College of Cardiology/American Heart Association* incluyen determinados criterios para la selección de pacientes con indicación de terapia de resincronización cardíaca: pacientes en estadio C con fracción de eyección \geq al 35%, presencia de ritmo sinusal, clase funcional III/IV de la NYHA (ambulatorios refractarios al tratamiento médico óptimo), con complejo QRS \geq a 120 mseg¹².

Aunque estas guías incluyen pacientes en ritmo sinusal, datos de guías europeas sugieren que pacientes con fibrilación auricular se beneficiarían con esta TRC, siempre que haya un adecuado control de la frecuencia cardíaca¹³.

Estudios en resincronización cardíaca

Entre los estudios que se realizaron para evaluar los beneficios de la terapia de resincronización cardíaca, uno de los primeros fue el estudio MIRACLE (*Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation*) en el que los pacientes con resincronizador presentaron menor número

de hospitalizaciones que el grupo control. En el estudio MUSTIC- SR (*Multisite Simulation in Cardiomyopathies*) los pacientes en ritmo sinusal con resincronización cardíaca, a los 6 meses presentaron aumento en la distancia de la caminata de 6 minutos (6MWT), consumo pico de oxígeno (VO_2 pico) y mejoría en el *score* de calidad de vida (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) con reducción de las hospitalizaciones (70%)¹⁴. En el estudio MUSTIC-AF, donde se aplicó esta terapia en pacientes con fibrilación auricular, la mejoría obtenida fue menor a la que se observó en el MUSTIC-SR.

En el estudio PATH- CHF II (*Pacing Therapies in Congestive Heart Failure*), no se evaluó disincronía en los pacientes. La hipótesis fue que la duración del QRS era suficiente para estratificar a los respondedores, por ello se incorporaron un grupo de pacientes con QRS > a 150 mseg y otro grupo con QRS < a 150 mseg. Los resultados mostraron beneficio sólo en el grupo de pacientes con QRS ancho.

La mayoría de los estudios mostraron mejoría en el *test* de la caminata de los 6 minutos, en la clase funcional (NYHA) y en el *score* de calidad de vida. En referencia al VO_2 pico, la mayoría de los estudios reportó un incremento en este parámetro luego de la resincronización cardíaca¹⁵. Es claro que estos beneficios se logran en asociación con el tratamiento médico óptimo para cada paciente, ya que no se obtendrán iguales resultados con tratamiento sub-óptimo.

Las guías actuales indican que los beneficios de la terapia de resincronización cardíaca son obtenidos en pacientes con complejo QRS ancho > a 120 mseg, en adición a otros criterios. Es conocida la existencia de pacientes con complejo QRS angosto y disincronía mecánica, sin encontrarse evidencia aún de beneficios de la resincronización cardíaca en este grupo.

El estudio Rethin Q (*Cardiac- Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS complexes*) randomizó 172 pacientes con fracción de eyección \leq al 35%, clase funcional III (NYHA), QRS < a 130 mseg y presencia de disincronía mecánica, con indicación de CDI. Se dividieron en 2 grupos de pacientes, uno para terapia de resincronización y otro control (sin resincronización cardíaca). El punto final primario fue el aumento del VO_2 pico a los 6 meses. En las conclusiones del estudio, los pacientes no mostraron mejoría en el consumo pico de oxígeno, aportando evidencia que los pacientes con ICC y disincronía mecánica no presentan beneficio con la resincronización cardíaca¹⁶.

Impacto de la resincronización en la mortalidad

El impacto de la TRC sobre la mortalidad se demostró en el año 2005. John Cleland presenta los resultados del estudio CARE-HF (*Cardiac Resynchronisation in Heart Failure*), evidenciando reducción de la mortalidad con esta terapia. Los pacientes incluidos presentaban fracción de eyección \leq al 35%, clase funcional III/IV y disincro-

nía, con tratamiento médico óptimo. Hubo 404 pacientes que recibieron tratamiento médico exclusivamente, y 409 pacientes con tratamiento médico asociado a terapia de resincronización. Los puntos de interés fueron: el tiempo a la muerte por cualquier causa u hospitalización no planeada por evento cardiovascular mayor. El tiempo de seguimiento fue de 29,4 meses (rango entre 18 y 44,7 meses). El punto final primario se alcanzó en 383 pacientes, 159 pacientes en el grupo con resincronización cardíaca y 224 en el grupo en tratamiento médico sólo (39% vs 55%; HR; 0,63; IC 95 0,51 a 0,77; $p < 0,001$). El total de pacientes fallecidos fue de 202, 82 y pertenecían al grupo con resincronización¹⁷. Este estudio indica que cada 9 equipos implantados, se previene una muerte y 3 hospitalizaciones. Dicho estudio evidenció remodelado reverso ventricular y mejoría en la *performance* del ventrículo izquierdo en forma progresiva durante los 18 meses de seguimiento en los pacientes resincronizados¹⁸.

Otras poblaciones susceptibles de tratamiento

La resincronización sería de elección para evitar la progresión de la ICC en pacientes que requieren marcapaseo ventricular. Es bien sabido que la estimulación en el ápex del ventrículo derecho altera el patrón de despolarización ventricular, pudiendo aumentar la duración del complejo QRS. Esto produce un patrón de activación similar al que ocurre en presencia de bloqueo de rama izquierda¹⁹, llevando a desincronización ventricular. No es de extrañar, que esto conduzca a cambios en la función del ventrículo izquierdo y contribuye así al deterioro hemodinámico del paciente.

La TRC mejora la contracción sincrónica entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo, mejora la sincronía mecánica y la *performance* ventricular en pacientes con falla cardíaca.

Estudios recientes demostraron que el marcapaseo biventricular con la resincronización cardíaca disminuye la mortalidad²⁰. El estudio DECREASE- HF en el cual 306 pacientes en clase funcional III/ IV (NYHA), fracción de eyección \leq al 35% y un QRS \leq a 150 mseg, fueron randomizados en 3 grupos: uno a marcapaseo biventricular simultáneo y otro a marcapaseo biventricular secuencial, y el tercer grupo a marcapaseo del ventrículo izquierdo. Todos los grupos mejoraron en forma significativa los diámetros ventriculares de fin de diástole y sístole.

A diferencia de los otros dos grupos, el marcapaseo biventricular simultáneo mostró una reducción mayor en el diámetro de fin de sístole. La fracción de eyección mejoró en todos los grupos²¹.

El estudio PAVE (*Post AV Node Ablation Evaluation study*) demostró en pacientes con reducida fracción de eyección y fibrilación auricular, a los que se les realizó previamente ablación del nodo auriculoventricular, beneficio con la resincronización cardíaca comparado al marcapaseo del ventrículo derecho.

Factores relacionados con el fracaso de la resincronización cardíaca

Como en toda terapia aplicada en ICC, la TRC requiere: una cuidadosa selección de los pacientes, atención previa al procedimiento, una técnica adecuada en la implantación y control posterior. El tratamiento médico óptimo precede siempre a la resincronización y es reevaluado luego de la misma.

La respuesta a la TRC es evaluada entre los tres a seis meses posteriores al implante, utilizando parámetros clínicos y ecocardiográficos. No siempre la respuesta en la evaluación de estos métodos aparece en forma simultánea, pudiendo presentar los pacientes parámetros clínicos positivos sin cambios ecocardiográficos²². Esta discrepancia complicaría en un futuro el verdadero concepto de cuáles son los pacientes "respondedores" a la terapia de resincronización cardíaca.

Un 30% de pacientes no responde a esta terapia, según varias series¹⁹. La selección adecuada de los pacientes continúa siendo un punto relevante en la aplicación de la TRC.

Algunos pacientes, a pesar de presentar mayor duración del complejo QRS (> a 120 mseg) no presentan disincronía.

Se observó que algunos pacientes en clase funcional IV (NYHA) y en tratamiento ambulatorio no presentan mejoría con la resincronización cardíaca. Es importante considerar estos hechos a la hora de tomar decisiones, ya que el procedimiento implica altos costos en salud y riesgo para el paciente al ser un método invasivo. La complejidad del procedimiento y la experiencia del equipo médico son puntos a evaluar previo a la implantación, ya que la mortalidad asociada al procedimiento es del 0,5%²³.

Aún no se dispone de un instrumento objetivo de medida acordado para valorar todos los parámetros funcionales implicados en la respuesta clínica (asincronía, remodelado, etc.), que nos permitan conocer por anticipado que paciente va a responder y cuales no. La determinación de la disincronía eléctrica y la mecánica inter e intraventricular es el método que más se acerca a determinar a aquellos que se beneficiarán con esta terapia⁹.

En un principio, se consideró que la respuesta a la terapia de resincronización estaba relacionada con la presencia de disincronía interventricular, manifestada por el aumento en la duración del complejo QRS, observada en el electrocardiograma. Esto llevó a seleccionar a los pacientes con esta característica y se observó, luego de la resincronización cardíaca, que los cambios en la duración del QRS variaban significativamente entre pacientes respondedores y no respondedores.

Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la disincronía interventricular no sería predictor acerca de quienes responderán a la TRC. Molhoek y col.²⁴ analizaron los cambios en la duración del QRS en un grupo de pacientes que presentaban QRS ancho, para evaluar la respuesta

a la resincronización cardíaca. El complejo QRS fue evaluado antes, inmediatamente después y luego de seis meses del implante del resincronizador. Se observó disminución en la duración del QRS en algunos pacientes. El número de pacientes incluidos fue de 61, de los cuales 45 (74%) fueron respondedores y 16 (26%) no respondedores. Luego del implante, la duración del QRS se redujo de 179 ± 30 mseg a 150 ± 26 mseg ($p < 0,01$). También se observó a los 6 meses del implante de la TRC una reducción del QRS en los respondedores de 179 ± 30 mseg a 159 ± 25 mseg ($p < 0,01$). El ancho del QRS no sería un predictor de la respuesta a la resincronización cardíaca, ya que no todos los pacientes con dicha alteración son respondedores.

También se evaluó la disincronía intraventricular del ventrículo izquierdo y su relación con la duración del QRS. Se identificaron pacientes con disincronía intraventricular determinada por ecocardiograma sin aumento en la duración del QRS (< a 120 mseg), con respuesta a la resincronización cardíaca; siendo la disincronía intraventricular *per se* un predictor de respuesta a la terapia de resincronización²⁵. La resincronización sería entonces beneficiosa en estos pacientes, ya que los mecanismos por los cuales se produce esta disincronía intraventricular serían diferentes.

Es importante considerar, en aquellos pacientes con ICC de etiología isquémica, la presencia y localización del tejido necrótico al momento de seleccionar el sitio de estimulación eléctrica en el ventrículo izquierdo, y lograr de esta forma optimizar la terapia eléctrica. El reconocimiento de estos sitios es importante, ya que la resincronización puede resultar inefectiva, generando alteraciones eléctricas y arritmias ventriculares. Por ello, algunos autores han planteado que el beneficio sería mayor en pacientes con cardiopatía dilatada cuya etiología es no isquémica²⁶.

En 2006, se publicaron varios artículos más enfocados a la detección de los pacientes "no respondedores" por ecocardiografía²⁷, planteándose en algunos casos ausencia de suficiente disincronía que mejore con esta terapia.

Otras variables a considerar serían: dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica severa, que a pesar de la terapia no mejora; la presencia de dilatación del anillo mitral con severa regurgitación; el desarrollo de fibrilación auricular luego del implante del resincronizador; variaciones anatómicas del sistema venoso en los diferentes pacientes. Este último factor condujo a evaluar en la actualidad el uso de endoscopia que permitirá la visualización directa de la anatomía en tiempo real y en movimiento.

Cardiodesfibrilador implantable y muerte súbita en ICC

La incidencia de muerte súbita en pacientes con ICC es de aproximadamente un 35% a un 50%. Este porcentaje se observó en estudios con terapia farmacológica, llegando a

un máximo de 58% en el estudio MERIT- HF (*Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure*).

La respuesta compensadora del sistema nervioso simpático y las alteraciones estructurales miocárdicas, provocan cambios morfológicos y respuesta autonómicas anormales; siendo éstos los responsables de la génesis de arritmias ventriculares, conjuntamente con factores secundarios como isquemia, alteraciones hidroelectrolíticas, toxicidad por drogas y eventos tromboembólicos.

En los últimos años, se ha logrado una marcada mejoría en la sobrevida de pacientes con ICC, especialmente con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueantes con efectos sobre arritmias ventriculares y muerte súbita en ICC.

Datos de trabajos aleatorizados en pacientes en clase funcional II/III (NYHA), evaluando el uso de beta bloqueantes, indicaban que estos agentes reducían tanto la mortalidad total como la muerte súbita.

En el año 1970, Michel Mirowsky desarrolla el cardio-desfibrilador implantable, implementándose su uso en la práctica clínica en 1980.

Esto condujo a la realización de los estudios de prevención secundaria CIDS, AVID y CASH, permitiendo demostrar mayor efectividad de esta terapia en comparación a la terapia farmacológica en pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV)²⁸. Estos estudios incluyeron predominantemente a pacientes con cardiopatía isquémica, resucitados por FV o TV sostenida. Este beneficio es mayor en pacientes con fracción de eyección < al 30%.

Otros estudios de prevención primaria evaluaron la aplicación del CDI en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo, baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sin antecedentes de episodios de taquicardia ventricular, síncope o muerte súbita resucitada.

El estudio MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) incluyó pacientes con mala función ventricular izquierda, TV no sostenida en el Holter y TV sostenida monomorfa inducible en el estudio electrofisiológico. El seguimiento fue de 2,3 años. La tasa de mortalidad fue del 16% en el grupo con CDI, comparado con 39% en el grupo con tratamiento farmacológico ($p=0,009$). A partir de este estudio la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó su aplicación, generando cambios en sus indicaciones.

Sheldon y col.²⁹ generaron un *score* de riesgo en la evaluación de los pacientes que se beneficiarían con el CDI. Se basó en predictores de incremento de muerte súbita, incluyendo la presencia de más de 2 de los siguientes factores: edad \geq a 70 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq al 35%, clase funcional III/IV (NYHA).

El estudio CABG-PATCH (*Coronary Artery Bypass Graft Patch*)³⁰ se basa en la hipótesis de que los pacientes con indicación de cirugía coronaria, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < al 35% y electrocardiograma de señal promediada anormal constituyen un grupo de

alto riesgo de presentar arritmias ventriculares graves, por lo tanto el implante de un CDI mejoraría el pronóstico. Los pacientes fueron aleatorizados a 2 grupos: uno con el implante de un CDI epicárdico y el otro grupo a tratamiento convencional. La inclusión se realizó previa a la cirugía de revascularización coronaria. La tasa de mortalidad fue del 23% en el grupo asignado a CDI y del 21% en el grupo control ($p=0,64$), después de un seguimiento promedio de 2,7 años. La falta de diferencias entre los grupos estudiados ha sido atribuida a un sesgo de selección combinado, con el efecto protector de la revascularización coronaria. El CDI no pudo demostrar beneficios pero la muerte arrítmica disminuyó significativamente, probablemente, por acción de la revascularización miocárdica.

El estudio DEFINITE (*Defibrillators in Non- Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) en el cual participaron 458 pacientes con cardiomiopatía dilatada, antecedentes de taquicardia ventricular no sostenida o extrasístoles ventriculares frecuentes, clase funcional I/II/III y fracción de eyección < al 35%. Se asignó un grupo a tratamiento médico y el otro grupo a tratamiento médico más CDI, con un seguimiento promedio de 29 ± 14 meses. Se observó con el CDI reducción del punto final primario, muerte por cualquier causa, en un 35% ($p=0,08$), siendo la reducción de riesgo en muerte de causa arrítmica del 80% ($p=0,006$). Evaluando de esta forma el efecto del CDI en forma profiláctica, en pacientes con cardiomiopatías.

Los 2 estudios más importantes en prevención primaria han sido el MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) y el SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*). Ambos mostraron beneficios en términos de sobrevida con el uso de CDI, en prevención primaria en pacientes con ICC. Esta indicación continúa generando controversias.

El estudio MADIT II incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, clase funcional I/II/III (NYHA) y fracción de eyección \leq al 30%. La mejoría se observó a los 18 meses del seguimiento, siendo detenido el estudio a los 20 meses. La mortalidad fue del 19,8% para el grupo con terapia convencional y del 14,2% para el grupo con CDI (HR 0,69; 95% CI 0,51-0,93)³¹.

El estudio SCD- HeFT, a diferencia del MADIT II, incorpora pacientes en clase funcional II/III (NYHA), con cardiopatía isquémica y no isquémica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq al 35%. En los pacientes que recibieron CDI, la mortalidad fue del 29% comparado con el 36% en pacientes sin CDI (HR 0,77; 95% CI 0,62-0,96), luego de 5 años de seguimiento³².

Costo-efectividad de la utilización del CDI

El peso de la evidencia, a partir de ocho estudios randomizados, indica que el implante profiláctica del CDI reduce la muerte de cualquier causa. En seis estudios, en los cuales se observó disminución de la mortalidad, se plantea que el CDI aporta entre 2,12 y 6,21 años de

vida. Estos incrementos en la expectativa de vida con el implante del CDI, aumenta el costo-efectividad de esta terapia en pacientes seleccionados en forma apropiada³³. Estudios de costo-efectividad en prevención primaria señalan un valor que oscila entre U\$S 33.000/año-vida salvada en el SCD-HeFT y U\$S 50.500/año-vida salvada en el MADIT II^{34,35}.

Esto no asegura beneficios con esta terapia a todos los pacientes, ni tampoco determina seguridad en términos de riesgo- beneficio.

Desventajas del CDI

Algunas consideraciones del análisis del estudio MADIT II, plantean que aquellos pacientes que sobrevivieron a descargas del CDI por presentar taquiarritmias, tuvieron una alta mortalidad en comparación con aquellos que no tuvieron descargas. Puede suponerse que ello se debe a que los choques generan progresión de la falla cardíaca, con el consecuente deterioro y muerte de causa hemodinámica³⁶.

Otra consecuencia que produce el CDI es el marcapaseo ventricular persistente, que generaría deterioro en los pacientes con ICC, tal como demuestran Steinberger y col.³⁷; en un subestudio del ensayo MADIT II. Pacientes con CDI que presentan un porcentaje de estimulación ventricular mayor al 50% muestran mayor incidencia de desarrollo o agravamiento de la insuficiencia cardíaca, así como mayor probabilidad de recibir terapias o descargas apropiadas por taquicardia y/o fibrilación ventricular. Ante el análisis de estas consideraciones, es importante plantear al implantar el CDI, que el ventrículo izquierdo sea estimulado estrictamente si fuera necesario.

También, en el estudio DAVID, Wilkoff y col.³⁸ mostraron, en pacientes con indicación de implante de CDI y fracción de eyección del ventrículo izquierdo < al 40% y sin indicación de estimulación cardíaca, que el aumento de la estimulación ventricular acumulada obtenido con estimulación DDD a 70 por minuto frente a la estimulación VVI a 40 por minuto de reserva, se acompañaba de un aumento de la mortalidad por cualquier causa y probabilidad de ingreso por agravamiento o desarrollo de insuficiencia cardíaca. Ello se atribuye justamente al incremento del marcapaseo ventricular.

Criterios para decidir la colocación de un CDI en prevención primaria

La estratificación inicial de riesgo presenta un escaso valor al momento de tomar decisiones acerca de la colocación del CDI, en prevención primaria.

El estudio MADIT-II mostró evidencia en pacientes con cardiopatía dilatada de etiología isquémica, acerca del beneficio del CDI en prevención primaria. El estudio CAT (*Cardiomyopathy Trial*) incluyó 104 pacientes con miocardiopatía dilatada, fracción de eyección \leq al 30%. Luego de 2 años, la mortalidad fue del 26% en el grupo con CDI y del 50% en el grupo control ($p=0,554$)³⁹.

Grimm y col. realizaron un estudio observacional en pacientes con miocardiopatía dilatada. En dicho estudio, los pacientes presentaban fracción de eyección \leq al 30% y taquicardia ventricular no sostenida; luego de la colocación del CDI presentaron igual frecuencia de choques apropiados que pacientes con antecedentes de síncope y/o taquicardia/fibrilación ventricular. Esto permite una mirada a un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada, que se benefician con el implante de un CDI en la prevención primaria de la muerte súbita⁴⁰.

Entre los estudios no invasivos, la evaluación de la variabilidad de la frecuencia y la taquicardia ventricular no sostenida en el Holter, en un análisis de 44 estudios y 25500 pacientes, mostró una sensibilidad y especificidad del 43% - 62% y 77% - 86%, respectivamente para muerte súbita cardíaca⁴¹. El estudio MADIT-II mostró que el estudio electrofisiológico no es un requisito en la estratificación de riesgo de muerte súbita en los pacientes.

Un subestudio del MADIT-II sugiere que la presencia de QRS > a 120 mseg representa un subgrupo de pacientes con alto riesgo, que presentarían beneficios con el CDI. Esto requiere la validación de los resultados de futuros estudios⁴².

Los pacientes con ICC isquémica que presentan disminución en los valores de tensión arterial sistólica y diastólica (TAS - TAD) presentarían mayor activación del sistema nervioso simpático y mayor activación neurohormonal, generando progresión de la falla cardíaca, como también incidencia de arritmias ventriculares, incrementando el riesgo de muerte súbita cardíaca. Esto llevaría a plantear la indicación de un CDI en prevención primaria, teniendo en cuenta el valor de TAS - TAD de forma individualizada, ya que aquellos pacientes con mayores valores de éstas presentan menor riesgo de muerte súbita cardíaca. Por lo tanto, habría menor beneficio con el uso de CDI en prevención primaria en estos pacientes⁴³.

TRC y CDI en ICC

Definir qué pacientes requieren terapia conjunta de resincronización cardíaca y CDI, continúa siendo un interrogante.

El estudio COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*) mostró reducción de la mortalidad con la terapia de resincronización cardíaca asociada a CDI. En este estudio, se presentaron tres ramas: terapia farmacológica óptima sola, terapia farmacológica combinada con terapia de resincronización cardíaca y terapia farmacológica combinada con terapia de resincronización, asociada a CDI (pacientes sin antecedentes previos de arritmias ventriculares)⁴⁴. En cuanto a la reducción del riesgo de muerte súbita, en dicho estudio en el grupo con resincronización cardíaca (sola) la muerte súbita aconteció en un 37% y en el grupo resincronizador- CDI en un 17%, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas. Las diferencias en la frecuencia de muerte súbita estarían en relación con la asociación de un CDI a la TRC, según este estudio.

El estudio CARE-HF no mostró evidencia de mayor incidencia de muerte súbita en los pacientes, a pesar de la terapia de resincronización cardíaca sola. Observándose igual proporción de muerte de causa arrítmica y por deterioro de la falla cardíaca.

El estudio CARE-HF mostró que la resincronización no incrementa la proporción de muerte súbita, y la mejoría en la clase funcional observada en los pacientes no incrementó el riesgo de muerte súbita. El seguimiento de los pacientes a largo plazo permite observar que la muerte por progresión de falla cardíaca y muerte súbita se presentan en igual proporción⁴⁵.

El CDI conjuntamente con la terapia de resincronización cardíaca podría reducir el riesgo de muerte, pero no es claro aún la aplicación de ambas terapias en todos los pacientes con ICC avanzada de etiología isquémica y no isquémica.

Se ha planteado que los pacientes que mejoran con la terapia de resincronización al mejorar la duración del complejo QRS y la contractilidad, disminuyen la actividad proarrítmica neurohormonal, reduciendo el riesgo de muerte súbita⁴⁶. Frente a este planteo, el beneficio del CDI sería menor en los pacientes respondedores a la resincronización cardíaca.

El estudio SCD-HeFT sugirió que el uso del CDI sería más beneficioso en pacientes en clase funcional II (NYHA), los cuales presentan mayor riesgo de muerte súbita⁴⁷.

Pero los pacientes seleccionados a terapia de resincronización cardíaca son aquellos en clase funcional III-IV (NYHA). De manera que ello marca una diferencia en cuanto al momento de la historia del paciente para seleccionar una u otra terapia.

La eficacia y los beneficios obtenidos con la resincronización cardíaca en pacientes en clase funcional II (NYHA), aún no han sido establecidos. Higgins y col.⁴⁸ observaron que un grupo de pacientes en clase funcional I-II presentó remodelado reverso con la terapia de resincronización cardíaca, aunque los beneficios obtenidos fueron menores en este grupo.

Los estudios CARE-HF y COMPANION mostraron beneficio inequívoco acerca de la terapia de resincronización cardíaca, en lo referente a reducción de morbilidad y mortalidad comparado con pacientes con tratamiento médico óptimo solo. En el estudio COMPANION en la rama resincronizador más tratamiento médico óptimo, la muerte súbita aconteció en el 36% de los pacientes, resultado similar al estudio CARE-HF en el cual aconteció en el 35%, mostrando ambos estudios en ausencia de CDI el beneficio de la resincronización cardíaca.

También en el estudio COMPANION en la rama TRC más CDI y tratamiento médico óptimo, se observó que la muerte súbita se redujo en un 16% con un 55% de reducción de riesgo relativo de muerte súbita. Finalmente, en términos de mortalidad absoluta, en la rama

resincronizador del CARE-HF, el 7% de los pacientes murió súbitamente, mientras que en la rama resincronizador más CDI del COMPANION la muerte súbita aconteció en el 2,9%.

Tampoco, se puede excluir la probabilidad de reducción de muerte súbita con la resincronización en el seguimiento a largo plazo, al retrasar el progreso de la ICC, mejorar la modulación autonómica e inducir el remodelado reverso¹⁴.

Aún se esperan resultados de estudios en pacientes en clase funcional I/II (NYHA) al evaluar la TRC asociada a un CDI (estudio MADIT-TRC), entre otros.

Conclusión

El tratamiento apropiado para prevenir la cardiopatía estructural, el conocimiento del mecanismo neurohormonal-inflamatorio y la terapia eléctrica (terapia de resincronización cardíaca - CDI) en asociación al tratamiento médico óptimo, son herramientas útiles en esta enfermedad.

Sabemos que la ICC durante años y hasta la actualidad, genera numerosas hospitalizaciones por descompensación. Aproximadamente 75000 rehospitalizaciones/año. Muchos pacientes son internados nuevamente a los tres meses del alta. Lo que significa altos costos, deterioro en la calidad de vida de los pacientes, un arsenal de drogas para mantener el tratamiento médico óptimo con los efectos adversos que ellas producen, debido a que la mayoría presentan insuficiencia renal crónica y anemia, entre otras.

La terapia eléctrica implica uno de los avances más importantes en el tratamiento de la ICC. No se discute el beneficio de la resincronización cardíaca y el CDI, individualmente. Plantear su aplicación en forma conjunta es un interrogante, marcando un problema social y lo que afecta en costos a la salud pública.

Individualmente, no sabemos qué pacientes responderán a la terapia de resincronización cardíaca, aún reuniendo los criterios estandarizados. Tampoco conocemos los pacientes que presentarían arritmias ventriculares, que produzcan muerte en forma súbita.

Pero sabemos que los pacientes respondedores a la resincronización cardíaca mejoran su calidad de vida y aumentan su sobrevida. Así como el CDI reduce el riesgo de muerte súbita.

Necesitamos conocer mejor los caminos para indicar ambas terapias de manera conjunta, futuros estudios podrán darnos respuestas acerca de cuales serán los pacientes que se beneficiarán, logrando un costo-beneficio adecuado a los pacientes y a la sociedad.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez-Artalejo F, Banegas BJ, Guallar- Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol

- 2004;57:163-70.
2. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 2005;111:2837-49.
 3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999;341:1709-17.
 4. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407-11.
 5. Hawkins N, Petrie M, Mac Donald M, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony. *Eur Heart J* 2006;27:1270-1281.
 6. Perry R, De Pasquale CG, Chew DP, Y, et al. QRS duration alone misses cardiac dyssynchrony in a substantial proportion of patients with chronic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1257-63.
 7. Kazan A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92.
 8. Bax J, Abraham T, Barold S, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Part 2- Issues During and After Device Implantation and Unresolved Questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-82.
 9. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622.
 10. Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1999;83:143D-50D.
 11. Kashani A, Barold S. Significance of QRS Complex Duration in Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005;46:2183-92.
 12. Hunt SA, Abraham W, Chin M, et al. American college of cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guideline. ACC/AHA2005 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). Pocket Guideline, 2005.
 13. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right- univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
 14. Cazeau S, Leclercq C, Laverge T, et al. (MUSTIC Study) Effects of Multisite biventricular pacing in patients with congestive heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873- 80.
 15. Bax J, Abraham T, Barold S, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Part 1-Issues Before Device Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153-67.
 16. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac- Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357.
 17. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2005;352:1539-49.
 18. Ellenbogen K, Wood M, Helmut K, et al. Why should we care about CARE- HF? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2199-2203.
 19. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20-6.
 20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
 21. Rajni KR, Uday NK, Kumar MD, et al. Reduced Ventricular Volumes and Improved Systolic Function With Cardiac Resynchronization Therapy. A Randomized Trial Comparing Simultaneous Biventricular Pacing, Sequential Biventricular Pacing, and Left Ventricular Pacing. *Circulation* 2007;115:2136-2144.
 22. Rosanio S, Scharwz ES, Ahmad M, et al. Benefit, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:710-7.
 23. Mc Alister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381-390.
 24. Molhoek SG, Bax JJ, Van Revén L, et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac Resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:308-13.
 25. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D. Electrical and Mechanical Components of Dyssynchrony in Heart Failure Patients with Normal QRS Duration and Left Bundle-Branch Block. Impact of Left and Biventricular Pacing. *Circulation* 2004;109:2544-2549.
 26. Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* 2003;24:384-90.
 27. Heist EK, Taub C, Fan D, et al. Usefulness of a novel response score to predict hemodynamic and clinical outcome from cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:1732-6.
 28. Kadish A. Primary prevention of sudden death using ICD therapy: incremental steps. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:788-789.
 29. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
 30. Bigger JT. The prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
 31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
 32. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000;101:1660-4.
 33. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost- Effectiveness of Implantable Cardioverter- Defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80.
 34. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost effectiveness of ICD therapy in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD- HeFT). *Circulation* 2005;111:1727.
 35. Al Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation (MADIT II). *Ann Intern Med* 2005;142:593-600.
 36. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-3765.
 37. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al; for the MADIT II Investigators. The Clinical Implications of Cumulative Right Ventricular Pacing in. The Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359-65.
 38. Wilkoff BI, Cook JR, Epstein AE, et al. 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.
 39. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the

- Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
40. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, et al. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:780-7.
 41. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, et al. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1902-1911.
 42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
 43. Goldenberg I, Moss A, Mc Nitt S, et al. Inverse Relationship of Blood Pressure Levels to Sudden Cardiac Mortality and Benefit of the Implantable Cardioverter- Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1427-33.
 44. Saxon L, Bristow M, Boehmer J, et al. Predictors of Sudden Cardiac Death and Appropriate Shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillator in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766-2772.
 45. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, 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;27:1928-1932.
 46. Bristow MR, Leslie AS, Boehmer J. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
 47. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-Effectiveness of Defibrillator Therapy or Amiodarone in Chronic Stable Heart Failure. Results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114:135-142.
 48. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac Resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
-
- Palabras clave:** Cardiodesfibrilador implantable - Insuficiencia cardíaca crónica - Terapia de resincronización cardíaca