



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Terapia de resincronización cardíaca: experiencia, seguimiento clínico y ecocardiográfico, y optimización del dispositivo con ecocardiografía

Heart resynchronization therapy: experience, clinical follow-up and optimization of the device with echocardiography

Ana G. Múnera, MD.; Gustavo Restrepo, MD.; Mauricio Duque, MD.; Carlos Cubides, MD.; William Uribe, MD.; Eduardo Medina, MD.; Jorge Marín, MD.; Efraín Gil, MD., Dagnóvar Aristizábal, MD.

Medellín, Colombia.

ANTECEDENTES: en pacientes con falla cardíaca avanzada, clase funcional III-IV, la mortalidad alcanza el 50% a un año y el 80% a dos años. Algunos permanecen sintomáticos y tienen pobre estado funcional a pesar del tratamiento farmacológico. La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica que mejora la hemodinámica y los síntomas en estos pacientes.

OBJETIVO: analizar la experiencia en el manejo de la falla cardíaca con dispositivos de terapia de resincronización cardíaca con o sin cardiodesfibrilador.

DISEÑO METODOLÓGICO: se realizó un estudio de intervención, sin asignación aleatoria de los pacientes, con evaluación antes y después de la intervención.

RESULTADOS: la población estuvo constituida por 82 pacientes, 73% hombres. La edad promedio fue de $65,4 \pm 11,9$ años. La etiología fue no isquémica en 50 pacientes e isquémica en 32. La fracción de expulsión promedio inicial fue de $19,4\% \pm 11,7\%$. La clase funcional inicial fue clase III-IV en el 85,4% de los casos y todos los pacientes recibían tratamiento médico óptimo. Durante el seguimiento se observó mejoría de clase funcional, función diastólica, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, fracción de expulsión, insuficiencia mitral, área de la aurícula izquierda, presión sistólica pulmonar, parámetros de sincronía e índice de función miocárdica con diferencia estadísticamente significativa con relación al valor inicial ($p < 0,05$). La supervivencia a 44 meses fue del 72%.

CONCLUSIÓN: la experiencia con terapia de resincronización cardíaca y seguimiento clínico y ecocardiográfico de los pacientes estudiados, es similar a la de los hallazgos de otros estudios descritos en la literatura.

PALABRAS CLAVE: terapia de resincronización cardíaca, clase funcional, optimización y seguimiento del dispositivo, fracción de expulsión, insuficiencia mitral.

ANTECEDENTS: in patients with advanced heart failure, functional class III-IV, mortality reaches 50% at one year and 80% at two years. Some remain asymptomatic and have a poor functional state, regardless of the pharmacologic treatment. Heart resynchronization therapy is a therapeutic alternative that improves hemodynamic and symptoms in these patients.

Clinica Medellín. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Ana G. Múnera, MD. Calle 7B No. 27-30 Edificio Santa Clara.
Consultorio 1004, Medellín Colombia. Correo electrónico: anagm@une.net.co

Recibido: 19/04/06. Aprobado: 20/04/06.

OBJECTIVE: to analyze the experience in the management of heart failure with heart resynchronization therapy devices with or without cardio defibrillator.

METHODOLOGIC DESIGN: an intervention study without aleatory patients' assignment, with evaluation before and after the intervention.

RESULTS: the cohort was constituted by 82 patients. 73% were men. Mean age was 65.4 ± 11.9 years. The etiology was non-ischemic in 50 patients and ischemic in 32. Mean initial ejection fraction was $19.4\% \pm 11.7\%$. Initial functional class was class III - IV in 85% of cases and all patients received optimal medical treatment. During the follow-up, it was observed improvement of functional class, diastolic function, diastolic diameter of left ventricle, ejection fraction, mitral insufficiency, left atrial area, systolic lung pressure, synchrony parameters and myocardial function index with statistical significant difference in relation to the initial value ($p < 0.05$). Survival at 44 months was 72%.

CONCLUSION: the experience with heart resynchronization therapy and clinical and echocardiographic follow-up of the studied patients is similar to that found in other studies described in the literature.

KEY WORDS: heart resynchronization therapy, functional class, optimization and follow-up of the device, ejection fraction, mitral insufficiency.

(Rev.Colomb.Cardiol. 2007; 14: 67-77)

Introducción

La falla cardíaca permanece como un problema de salud cardiovascular mayor que afecta a 22 millones de personas en el mundo y aproximadamente a 5 millones de individuos en los Estados Unidos (1). La mortalidad global por falla cardíaca es del 10%. En pacientes con falla cardíaca avanzada con clase funcional III-IV, la mortalidad alcanza el 50% a un año y el 80% a dos años. La terapia médica con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), beta-bloqueadores, espirolactona y digoxina ha contribuido a la mejoría de la calidad de vida y a la reducción de la mortalidad de estos pacientes; sin embargo, muchos de ellos continúan sintomáticos y tienen pobre estado funcional (clase funcional III-IV) a pesar del tratamiento farmacológico óptimo (2).

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica nueva que mejora la hemodinámica y los síntomas en pacientes con falla cardíaca. Estos dispositivos fueron implantados por primera vez en 1994 y fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos en el 2001. Han demostrado mejoría de los síntomas de falla cardíaca, mejoría en la caminata de los seis minutos, mejoría en el consumo de oxígeno, reducción en el número de hospitalizaciones y episodios de descompensación y recientemente reducción de la mortalidad (3, 4). La indicación actual de la terapia de resincronización cardíaca basada en los diferentes criterios tenidos en

cuenta en los estudios es: pacientes con disfunción sistólica y falla cardíaca secundaria a miocardiopatía isquémica o no isquémica que tengan fracción de expulsión menor o igual al 35%, clase funcional de la *New York Heart Association* III o IV, tratamiento médico óptimo y QRS mayor a 120 mseg. La mayoría de los estudios publicados han utilizado la duración del QRS como un marcador de disincronía, pero en la actualidad se imponen los marcadores ecocardiográficos de disincronía ventricular como criterios de selección y predictores de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca (5, 6).

En los pacientes con falla cardíaca la activación cardíaca anormal altera la sincronía atrio-ventricular, interventricular e intraventricular izquierda. La terapia de resincronización cardíaca ayuda a restablecer la contracción sincrónica del corazón e incrementa la fracción de expulsión, el gasto cardíaco y el tiempo de llenado ventricular, y reduce la presión sistólica pulmonar y la insuficiencia mitral entre otros (2, 6).

El objetivo de este estudio es analizar la experiencia en nuestra institución en el manejo de la falla cardíaca con dispositivos de terapia de resincronización cardíaca con o sin cardiodesfibrilador, así como evaluar características de la población como edad, género, etiología de la falla cardíaca, clase funcional inicial, características del electrocardiograma y del ecocardiograma, tratamiento médico recibido para la falla cardíaca y características ecocardiográficas iniciales y finales. En el seguimiento de

los pacientes se evaluaron la clase funcional y los parámetros ecocardiográficos, además de la presencia de sincronía intra e interventricular antes y después del procedimiento y la optimización ecocardiográfica de los dispositivos.

Metodología

Se realizó un estudio de intervención, sin asignación aleatoria de los pacientes con evaluación antes y después de la intervención (terapia de resincronización cardíaca con o sin cardiodesfibrilador).

Población de estudio

La población de estudio estuvo constituida por 82 pacientes consecutivos que recibieron dispositivos de terapia de resincronización cardíaca con o sin cardiodesfibrilador entre octubre de 2001 y septiembre 30 de 2005 para el tratamiento de la falla cardíaca crónica avanzada, refractaria al tratamiento médico óptimo, con trastorno de la conducción y/o disincronía y evidencia de disfunción ventricular izquierda (fracción de expulsión menor o igual al 35%).

Variables

- Edad (años cumplidos).
- Género (masculino-femenino).
- Etiología de la falla cardíaca (isquémica vs. no isquémica).
- Tratamiento médico antes del implante del dispositivo (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, betabloqueadores, diuréticos, espironolactona, digoxina, amiodarona y warfarina).
- Características del electrocardiograma: duración del QRS (mseg), morfología del QRS (bloqueo completo de rama izquierda o derecha, retardo de la conducción intraventricular, marcapasos) y ritmo del paciente (sinusal, fibrilación auricular, marcapasos).
- Características ecocardiográficas antes y después del implante del dispositivo, diámetro diastólico en centímetros, fracción de expulsión estimada y cuantificada por el método de Simpson (%), disfunción diastólica (tipo I, trastorno de la relajación ventricular, tipo II, patrón pseudo normal, tipo III o patrón restrictivo reversi-

ble y tipo IV o patrón restrictivo no reversible), insuficiencia mitral (clasificada según severidad en grado I, II, III, IV), área de aurícula izquierda (cm²) y presión sistólica pulmonar (mm Hg).

- Clase funcional de la *New York Heart Association* antes y luego del implante del dispositivo (clases funcionales I, II, III y IV).
- Sincronía intra e interventricular antes y después del implante del dispositivo.
- Índice de función miocárdica sisto-diastólico (índice de Tei) antes y después del implante del dispositivo.
- Programación inicial del dispositivo y optimización de los intervalos aurículo-ventricular y ventrículo-ventricular con ecocardiografía.
- Estado del paciente al final del seguimiento (vivo-muerto).
- Causa de muerte (falla de bomba, muerte súbita, muerte no cardíaca).
- Seguimiento clínico (tiempo en meses luego del implante del dispositivo).
- Seguimiento ecocardiográfico (tiempo en meses luego del implante del dispositivo).

Técnica de implante del marcapasos biventricular

El implante de los dispositivos de resincronización cardíaca fue llevado a cabo en una sala de electrofisiología que cumplía con todos los requisitos de asepsia que exige un procedimiento quirúrgico de este tipo. La sala de electrofisiología cuenta con un equipo de fluoroscopia marca Phillips, con posibilidad de grabación digital, un cardiodesfibrilador externo con marcapasos transcutáneo y un polígrafo Prucka de 32 canales. En 80 pacientes el implante se realizó en la región subclavicular izquierda y en 2 pacientes en la región subclavicular derecha. Bajo anestesia local con xilocaína y sedación con midazolam y fentanyl, se procedió a realizar una disección por planos hasta la fascia del pectoral. Se disecó la fascia del pectoral y debajo de la misma se realizó un bolsillo del tamaño del dispositivo a implantar. En todos los pacientes se disecó la vena cefálica del lado correspondiente, con el fin de introducir al menos uno de los electrodos del marcapasos convencional (auricular y/o ventricular). El electrodo del seno coronario siempre se introdujo a través del intro-

ductor *peel-away* suministrado directamente por el fabricante, mediante punción de la vena subclavia correspondiente. En algunos pacientes fue necesario implantar, mediante punción femoral, un electrodo de marcapasos transitorio en el ápex del ventrículo derecho antes de proceder con el implante de los electrodos del resincronizador. Se utilizaron electrodos de fijación activa tanto en la aurícula como en el ventrículo, con el fin de minimizar la posibilidad de dislocación durante la manipulación del electrodo del seno coronario. El cateterismo del seno coronario se realizó mediante la utilización del introductor guía suministrado por el proveedor y en los casos difíciles se utilizó la ayuda de catéteres de electrofisiología deflectables, de catéteres guía para cateterismo coronario tipo Amplatz con diferentes curvas o de levofase de una inyección en la coronaria derecha. Una vez cateterizado el seno coronario con el introductor guía, se procedía a introducir un catéter de Swan-Ganz con el objetivo de inyectar medio de contraste con el balón inflado, para así poder visualizar con claridad la anatomía del seno coronario.

En todos los pacientes se realizaron un mínimo de dos inyecciones de medio de contraste que fueron grabadas en las proyecciones oblicuas anterior derecha e izquierda. Una vez realizada la venografía del seno coronario, se procedió al análisis de la anatomía con el fin de determinar si era posible cateterizar selectivamente la vena posterolateral o lateral izquierda. En los primeros implantes se utilizó la técnica de electrodo con estilote rígido y en el resto se empleó la técnica sobre la guía desarrollada por los fabricantes. Dicha técnica utiliza una guía de alambre igual a la empleada en los cateterismos coronarios, a través de la cual se desliza el electrodo. El electrodo del seno coronario se dejaba en la vena objetivo siempre y cuando el umbral de estimulación fuera menor de 2 voltios, la distancia interelectrodos ventriculares fuera mayor de 100 msec y no se produjera captura diafragmática. Si durante el procedimiento se observaba inestabilidad del electrodo por dislocación fácil, se procedía a buscar otro sitio más estable que cumpliera con los requisitos anteriores. Una vez el electrodo del seno coronario se encontraba en el sitio adecuado, se procedía a retirar cuidadosamente el introductor guía *peel-away*. Posteriormente, mediante fluoroscopia se observaba que los tres electrodos quedaran en su sitio. En los pacientes con fibrilación atrial se utilizaron solamente los dos electrodos ventriculares y se dejaba cubierto el receptor del cable auricular. Los dispositivos utilizados fueron de las marcas St. Jude® y Medtronic®.

Estudio ecocardiográfico

Los estudios ecocardiográficos se realizaron en equipos ecocardiográficos HP 5500 y Acuson Sequoia con transductores de 2,5 mHz. A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico inicial y final de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (7). Algunos pacientes tenían varios estudios ecocardiográficos luego del implante del dispositivo, pero por motivos de comparación se eligió el primero y último estudio de cada paciente en caso de estar disponibles.

Evaluación del retardo interventricular

El retardo interventricular se definió como la diferencia en tiempo entre la onda Q del electrocardiograma y el inicio de la velocidad sistólica (inicio del tiempo de eyección) en el tracto de salida del ventrículo derecho e izquierdo con el Doppler pulsado. La diferencia entre los tiempos pre-eyectivos aórtico y pulmonar, indica el retardo mecánico interventricular. Se promediaron tres mediciones para determinar el valor promedio (2, 8, 9).

Evaluación de la sincronía intraventricular

La sincronía intraventricular se evaluó con las velocidades que se obtuvieron en el Doppler tisular en el *septum* y en las paredes lateral, anterior, inferior y posterior utilizando las proyecciones de cuatro, dos y tres cámaras. El retardo regional electromecánico fue medido desde el inicio del QRS hasta el inicio del acortamiento sistólico con el Doppler tisular (se promediaron tres mediciones en cada pared) (2, 10, 11).

Optimización del dispositivo

El dispositivo tuvo una programación inicial de acuerdo con las recomendaciones actuales de la literatura. Durante el primer control ecocardiográfico, usualmente realizado al día siguiente post-implante, se reprogramaron los intervalos aurículo-ventricular y ventrículo-ventricular y se determinó cuál cámara ventricular debería ser estimulada primero o si la estimulación debería ser simultánea.

Optimización del intervalo aurículo-ventricular

Para evaluar el intervalo aurículo-ventricular óptimo, se empleó la ecuación de Ritter, la cual busca maximizar el flujo transmitral, prolongar el tiempo de llenado diastólico y evitar el cierre temprano de la válvula mitral (12, 13).

Fórmula de Ritter:

$$AV \text{ CORTO} + [(AV \text{ LARGO} + QA \text{ LARGO}) - (AV \text{ CORTO} + QA \text{ CORTO})] \text{ (12, 13)}$$

Para ejecutar esta fórmula se tuvo en cuenta que el registro electrocardiográfico fuera adecuado, que el dispositivo no estuviera en modo de magneto, y obtener con el Doppler pulsado el flujo transmitral (localizando la señal muestra en punta de las valvas de la válvula mitral) en proyección apical cuatro cámaras. Luego de lograr el intervalo aurículo-ventricular óptimo, se confirmó su valor por la separación de las ondas E y A de la válvula mitral y por el incremento en el tiempo de llenado, y se reprogramó el dispositivo con dicho valor (12, 13).

Optimización del intervalo ventrículo-ventricular

El intervalo ventrículo-ventricular se optimizó teniendo en cuenta la velocidad-tiempo de la integral aórtica (VTI aórtica) en centímetros, midiendo ésta con diferentes intervalos ventrículo-ventriculares y diferentes sitios de estimulación (desde el ventrículo izquierdo, el derecho o ambos en forma simultánea). Se tuvo en cuenta colocar la señal muestra 0,5 cm apical de las valvas de la válvula aórtica en la proyección apical eje largo, utilizar el Doppler pulsado y la velocidad a 100 mm/seg y emplear filtros bajos y escalas bajas. Se promediaron tres mediciones y el intervalo ventrículo-ventricular fue considerado óptimo cuando se encontraba la mejor integral velocidad-tiempo (14).

Índice de función miocárdica sisto-diastólico (índice de Tei)

Este índice se mide con el Doppler pulsado de la válvula mitral. En el numerador se encuentra el valor obtenido de la diferencia en tiempo del intervalo entre el final de la onda A mitral y el inicio de la onda E mitral menos el tiempo de eyección aórtico (por lo tanto corresponde a la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica). En el denominador se encuentra el tiempo de eyección aórtico en milisegundos. El valor obtenido corresponde al índice de función miocárdica (15).

Recolección de la información

La información de los pacientes se obtuvo de las bases de datos del servicio de electrofisiología y ecocardiografía, de las historias clínicas de hospitalización y de la consulta externa. Se realizaron entrevistas telefónicas

con los pacientes para determinar la clase funcional y la sobrevida (vivo o muerto y causa de muerte en caso de haber fallecido) a septiembre 30 de 2005. Esta información se recolectó en un formulario previamente diseñado para la consignación de la información de cada paciente.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se diseñó una base de datos en ACCESS a la cual se le aplicó el programa estadístico SPSS 10. Las variables cuantitativas se analizaron con estadísticas de resumen (media, moda, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo). A las variables cualitativas se les realizó distribución de frecuencia y gráficos de frecuencia. La comparación antes y después de la intervención, se realizó mediante la prueba no paramétrica signada de Wilcoxon. El análisis de varianza de una vía se utilizó para analizar la variación de edad entre respondedores y no respondedores. Se consideró diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.

Implicaciones éticas

Los pacientes del estudio presentaban falla cardíaca avanzada, refractaria al tratamiento médico óptimo. La terapia de resincronización cardíaca es una intervención terapéutica necesaria a la luz de los conocimientos y la evidencia clínica actual en esta población. Los pacientes conocían la intervención a la cual iban a ser sometidos, así como sus riesgos y beneficios. Los pacientes firmaron el consentimiento informado y voluntario de la institución. En el trabajo de investigación se realizó el seguimiento clínico y ecocardiográfico de los pacientes que ameritaban este tipo de dispositivo; por lo tanto, los pacientes no fueron sometidos a ningún riesgo o procedimiento con motivo de la investigación. El procedimiento de implante del dispositivo y seguimiento ecocardiográfico fue realizado por personal altamente entrenado. El seguimiento y la optimización con ecocardiografía es un procedimiento aceptado y recomendado en estos pacientes. Los investigadores del estudio conocían los requisitos éticos y legales para investigación en seres humanos, así como la responsabilidad de proteger la vida, salud, intimidad y dignidad del ser humano, y asumían la responsabilidad de la exactitud de los resultados. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la institución.

Financiación

La financiación del estudio estuvo a cargo del departamento de Cardiología Clínica de la institución. Los electrocardiogramas y los exámenes ecocardiográficos, hacen parte del diagnóstico y seguimiento de un paciente con falla cardiaca y terapia de resincronización cardiaca.

Conflicto de intereses

En el estudio no existe conflicto de intereses ni relación entre los autores del trabajo y alguna entidad pública, privada, compañía comercial o laboratorio de la cual pudiera derivarse un conflicto de intereses.

Resultados

La población total estuvo constituida por 82 pacientes de los cuales el 73% fueron hombres (60 pacientes) y el 27% mujeres. La edad promedio fue $65,4 \pm 11,9$ años (mínima 35 y máxima 86 años). El seguimiento ecocardiográfico se realizó en promedio a los 9,7 meses de implantado el dispositivo (intervalo mínimo de 1 mes y máximo de 42 meses). El seguimiento clínico en pacientes que sobrevivieron, se realizó en promedio a los $13,4 \pm 11,1$ meses (intervalo mínimo 1 mes y máximo de 44 meses). El intervalo corto de seguimiento se debe al implante reciente en algunos de los pacientes.

La etiología fue no isquémica en 50 pacientes (61%) e isquémica en 32 (39%). La fracción de expulsión promedio inicial fue $19,4 \pm 11,7\%$. El diámetro diastólico inicial promedio fue $6,8 \pm 0,7$ cm. El 27% tenían disfunción diastólica tipo I, 7% disfunción diastólica tipo II, 33% tipo III y 33% tipo IV. La insuficiencia mitral inicial fue grado I en el 21% de los pacientes, grado II en el 25%, grado III en el 29% y grado IV en el 25%. La clase funcional inicial fue: clase II (14,6%), clase III (42,7%) y clase IV (42,7%). Por tanto, la clase funcional fue clase III-IV en el 85,4% de los casos. Los pacientes en clase funcional II antes del implante, eran pacientes con marcapasos bicameral candidatos a actualización con resincronizador. El tratamiento médico antes del procedimiento se observa en la tabla 1.

La presión arterial inicial sistólica fue $105,8 \pm 15$ mm Hg y diastólica fue $66,2 \pm 11,9$ mm Hg. El promedio de la frecuencia cardiaca inicial fue de $79,46 \pm 12,6$ lpm.

La duración del QRS inicial fue en promedio de 161 ± 24 msec (rango 110-200 msec). La morfología del

Tabla 1

TRATAMIENTO MÉDICO ANTES DEL IMPLANTE DEL DISPOSITIVO

Fármaco	Frecuencia (%)
Inhibidores o antagonistas del receptor de la angiotensina	78 (95,1%)
Beta-bloqueadores	67 (81,7%)
Digitálicos	31 (37,8%)
Diuréticos	75 (91,5%)
Amiodarona	31 (37,8%)
Warfarina	20 (24,4%)
Espironolactona	63 (76,8%)

n= 82 pacientes. Nota: en esta tabla se presenta el tratamiento farmacológico que recibían los pacientes antes de la implantación del dispositivo. Los pacientes que no recibían alguno de los medicamentos esenciales para considerar el tratamiento óptimo fue por intolerancia o contraindicación. Se utilizaron antagonistas del receptor de la angiotensina en los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

QRS fue bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His en el 64,6% de los casos, bloqueo completo de la rama derecha del haz de His en el 8,5%, retardo en la conducción intraventricular en el 1,2% y QRS estimulado por marcapasos en el 25,6% de los casos. El 61% de los pacientes estaban en ritmo sinusal, el 13,4% en ritmo de fibrilación auricular y el 25,6% en ritmo de marcapasos.

El tipo de dispositivo implantado fue marcapasos biventricular en el 79,3% y marcapasos biventricular más cardiodesfibrilador en el 20,7% de los casos.

En 4 (4,87%) pacientes con diagnóstico de fibrilación atrial permanente, se realizó actualización de marcapasos unicameral a resincronizador (previa ablación del haz de His en los dos primeros); en 19 (23,17%) pacientes se realizó actualización de marcapasos bicameral a tricameral, en 2 (2,44%) pacientes se realizó actualización de marcapasos bicameral a cardiodesfibrilador con resincronizador y en 3 (3,65%) pacientes se realizó actualización de cardiodesfibrilador a cardiodesfibrilador con resincronizador. En dos pacientes se implantó el tercer electrodo en el tracto de salida del ventrículo derecho y en cuatro pacientes se implantó por vía epicárdica por técnica de minitoracotomía, debido a la imposibilidad para cateterizar el seno coronario de manera estable o a la imposibilidad de obtener una estabilidad o umbrales adecuados del electrodo dentro del seno coronario. En 17 (20,7%) pacientes se implantó el dispositivo de cardiodesfibrilador con resincronizador debido a que además de la indicación para terapia de resincronización, tenían alto riesgo de muerte súbita.

Las complicaciones que se presentaron durante el procedimiento incluyeron: cuatro (4,87%) disecciones del seno coronario y dos (2,44%) taponamientos cardíacos que no obligaron a la suspensión del procedimiento y que fueron manejados con drenaje percutáneo; dos neumotórax secundarios a la punción subclavia que fueron manejados al siguiente día con tubo a tórax y que se resolvieron por completo en 24 horas, y dos episodios de fibrilación ventricular que se trataron de manera exitosa con desfibrilación eléctrica inmediata.

Las complicaciones que se presentaron durante el período de seguimiento incluyeron: cuatro pacientes con desplazamiento del electrodo del seno coronario y dos pacientes con captura diafragmática, casos que se resolvieron con éxito mediante reintervención.

Durante el seguimiento clínico se encontró que 31,7% de los pacientes estaban en clase funcional I, 41,5% en clase funcional II, 14,6% en clase funcional III y 12% en clase funcional IV. La clase funcional inicial promedio fue III y final II con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). El 74% (61 pacientes) mejoraron su clase funcional, 21,9% no tuvieron cambios y 3,6% empeoraron. En la figura 1 se observa la variación en la clase funcional luego del dispositivo.

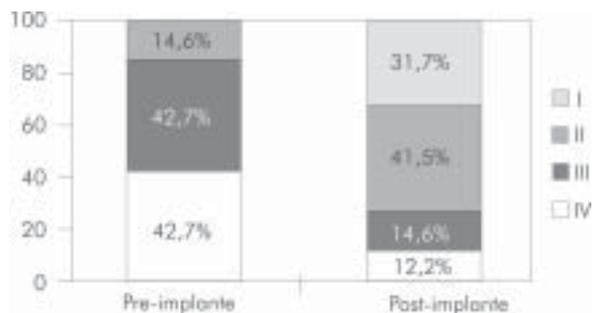


Figura 1. Comparación de la clase funcional inicial vs. la clase funcional final.
Nota: I, II, III, IV se refiere a la clase funcional del paciente según *la New York Heart Association*.

La presión arterial sistólica ($108,4 \pm 15$), la diastólica ($64,6 \pm 11,2$) y la frecuencia cardíaca ($78,5 \pm 8,7$) luego del implante del dispositivo, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas con relación a los valores iniciales.

En el 67% de los casos (55 pacientes) se tuvo disponible la fracción de expulsión inicial y final encontrando

una fracción de expulsión inicial de $19 \pm 7,4\%$ y final de $28,7\% \pm 11,8$ con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). En estos 55 pacientes la fracción de expulsión mejoró en el 86% (47 pacientes) de los casos, permaneció igual en el 9% y empeoró en el 5%. En el grupo que mejoró la fracción de expulsión (47 pacientes) se encontró un incremento mayor del 25% con respecto a la fracción de expulsión inicial en 39 (83%) pacientes, los cuales fueron considerados respondedores desde el punto de vista ecocardiográfico.

Cuando se compararon las características iniciales de los pacientes respondedores desde el punto de vista ecocardiográfico con los no respondedores, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a edad, etiología de la falla cardíaca, fracción de expulsión inicial, diámetro diastólico inicial, duración del QRS, insuficiencia mitral, presión sistólica pulmonar, área de la aurícula izquierda, frecuencia cardíaca, presión arterial e índice de Tei iniciales.

En el seguimiento de los pacientes respondedores desde el punto de vista ecocardiográfico vs. no respondedores, se encontró, además, reducción significativa del diámetro diastólico ($p = 0,001$), mejoría de la función diastólica ($p = 0,015$), área de la aurícula izquierda ($p = 0,007$) e insuficiencia mitral ($p = 0,001$) en los pacientes respondedores. En ambos grupos se observó una reducción estadísticamente significativa de la presión sistólica pulmonar e índice de Tei, siendo más marcada la reducción en el grupo de respondedores.

En 52 pacientes el diámetro diastólico inicial fue ($6,89 \pm 0,86$ cm) vs. final ($6,57 \pm 1,1$ cm) con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$), encontrándose mejoría del diámetro diastólico en el 67%, sin cambio en el 12% de los casos y deterioro en los demás pacientes (21%).

El retardo interventricular evaluado antes y después del implante del dispositivo ($46,6 \pm 40,9$ vs. $15,6 \pm 8,0$), demostró reducción estadísticamente significativa ($p = 0,001$); se observó reducción del retardo interventricular en el 80% de los casos.

El retardo intraventricular presentó reducción en el 100% de los casos evaluados con relación al valor inicial ($91,8 \pm 69,4$ vs. $31,0 \pm 27,1$) con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

El índice de función miocárdica sistólico-diastólico (índice de Tei), demostró reducción en el 93,7% de los casos

(valor inicial $0,90 \pm 0,26$ vs. valor final $0,54 \pm 0,16$) con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

La disfunción diastólica inicial promedio fue tipo III y la final tipo II, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,029$). La variación de la función diastólica se observa en la figura 2.

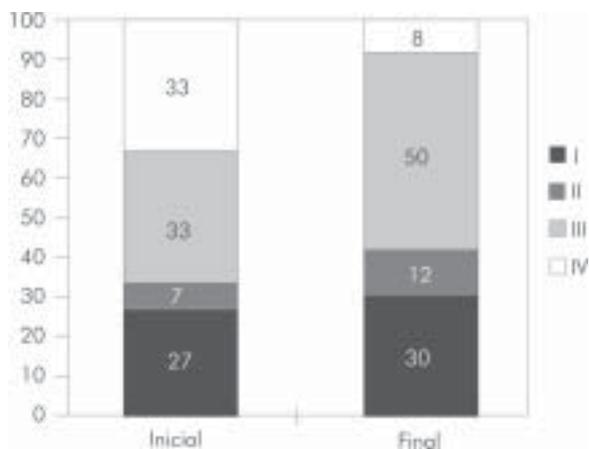


Figura 2. Variación de la función diastólica inicial vs. función diastólica final.

Nota: I, II, III, IV se refiere al grado de disfunción diastólica.

El área promedio inicial de la aurícula izquierda fue $28,6 + 6,7 \text{ cm}^2$, el área final de la aurícula izquierda fue $26,5 \pm 6,6$ con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

En el seguimiento de la insuficiencia mitral se encontró mejoría de la insuficiencia mitral en el 42,5% de los casos, sin cambios en el 55,3% y deterioro en el 2,2%, con diferencia estadísticamente significativa del valor inicial vs. final ($p = 0,001$). En la figura 3 se observa la variación de la insuficiencia mitral inicial comparada con la insuficiencia mitral final.

La presión sistólica pulmonar inicial fue $46,6 \pm 11,2$ mm Hg y final de $37,3 \pm 10,4$, con reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

En la programación inicial del dispositivo el intervalo aurículo-ventricular promedio fue de $108 \pm 6,1$ mseg. Luego de la optimización del dispositivo, el intervalo aurículo-ventricular promedio fue de $114,5 \pm 21$ mseg, permaneció sin variación en el 47% de los casos, aumentó su valor en el 35% y permaneció sin cambios en el 18%. Existió diferencia estadísticamente significativa entre el intervalo aurículo-ventricular inicial y el programado ($p = 0,015$).

La estimulación ventricular inicial fue: del ventrículo izquierdo al derecho en el 35% de los casos y ambos ventrículos simultáneos en el 65% de los casos. Luego de la optimización de la reprogramación del dispositivo, en el 40,5% de los casos se programó primero la estimulación en el ventrículo izquierdo que en el derecho, en el 55,7% en ambos ventrículos en forma simultánea y en el 3,8% de los casos del ventrículo derecho al izquierdo. Luego de la optimización del intervalo ventrículo-ventricular el retardo entre ambos ventrículos se dejó igual en el 77% de los casos, se aumentó en el 18% y se redujo en el 5% de los casos.

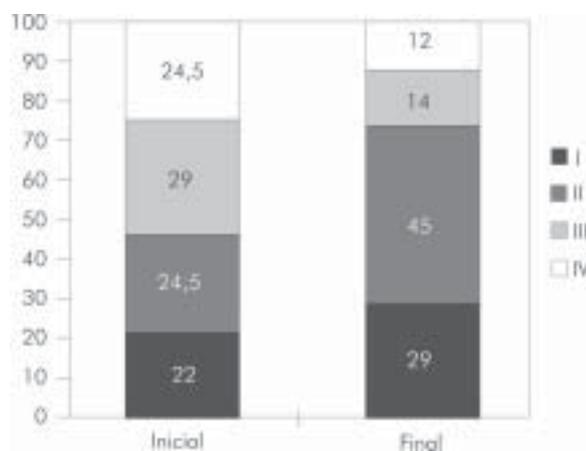


Figura 3. Modificación de la insuficiencia mitral.

Nota: I, II, III, IV se refiere al grado de severidad de la insuficiencia mitral.

Durante el seguimiento se encontró que el 85% de los pacientes se encontraban vivos y el 15% (12 pacientes) se habían muerto. La causa de muerte fue falla de bomba en 8 (67%) pacientes, muerte súbita en 1 (8%) y causa no cardíaca en 3 (25%). En los 9 pacientes que murieron por causa cardíaca, llama la atención que todos estaban en clase funcional IV inicial y tenían una fracción de expulsión inicial severamente comprometida (promedio de $13 \pm 3,7\%$). De los 9 muertos por causa cardíaca, 8 pertenecían al grupo de no respondedores desde el punto de vista ecocardiográfico y 1 al grupo de respondedores.

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier teniendo en cuenta los 9 pacientes que murieron por causa cardíaca, muestra una supervivencia del 72% a 44 meses con la terapia de resincronización cardíaca (Figura 4).

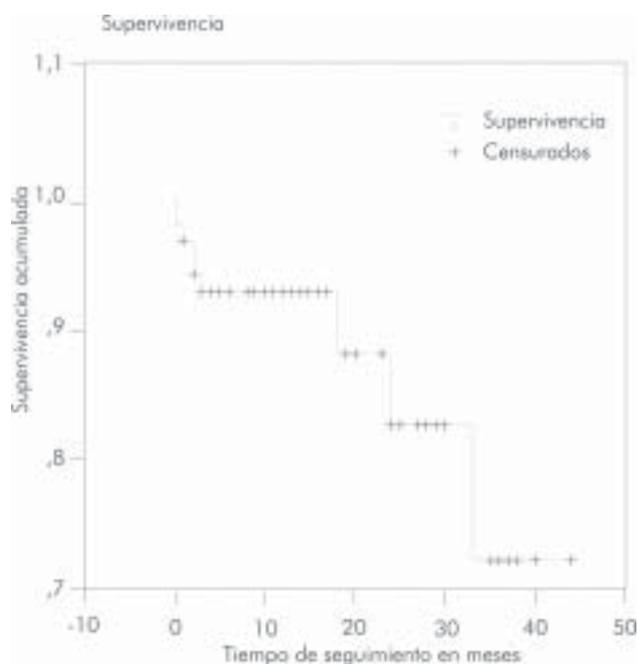


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Teniendo en cuenta los 9 pacientes que murieron por causa cardíaca muestra una supervivencia del 72% a 44 meses con la terapia de resincronización cardíaca.

Discusión

Los principales estudios de terapia de resincronización cardíaca aleatorizados realizados hasta el momento, incluyen aproximadamente 3.800 pacientes (MUSTIC, MIRACLE, MUSTIC AF, PATH CHF, MIRACLE ICD, CONTAK CD, MIRACLE ICD II, PATH CHF II, COMPANION y CARE HF) (16-22). Los estudios CARE HF (europeo, con 814 pacientes) y COMPANION (norteamericano, con 1.520 pacientes) son los que aportan mayor evidencia. La selección de los pacientes en estos grupos es similar, lo que coincide con la clase funcional de los pacientes (III – IV), la fracción de expulsión (< 35%) y el QRS (≥ 120 msec.). Estos pacientes ya recibían tratamiento farmacológico óptimo, el cual incluyó inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II, beta-bloqueadores y espironolactona. La etiología de la falla cardíaca se discriminó como isquémica o no isquémica (21, 22). Los anteriores criterios son similares a las características de nuestra población de estudio.

Impacto en los síntomas y en la calidad de vida

En el estudio MIRACLE (266 pacientes) todos los pacientes recibieron marcapasos tricameral y se

aleatorizaron (grupo de tratamiento y grupo placebo) después de comprobar el adecuado implante del dispositivo. Entre los dos grupos no se apreciaron diferencias significativas por género, edad, clase funcional, fracción de expulsión y duración del QRS. Para evaluar los síntomas se realizó la prueba de caminata de seis minutos y se observó que los pacientes que recibieron terapia de resincronización, incrementaron de manera significativa la distancia recorrida y mejoraron, también de manera significativa, la clase funcional (17). En nuestro estudio se encontró mejoría de la clase funcional; los pacientes en promedio al inicio del estudio estaban en clase funcional III y al final en clase funcional II.

Variación de parámetros ecocardiográficos, remodelación inversa y reducción de la asincronía

En diferentes estudios se ha observado la regresión del remodelamiento mecánico encontrado en los pacientes con falla cardíaca, manifestado como disminución de las dimensiones final sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, tamaño auricular e insuficiencia mitral (23). Datos del estudio MIRACLE mostraron reducción del 30% del volumen final sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, luego de seis meses de terapia de resincronización cardíaca (17). En el estudio de Saxon y colaboradores se realizó estudio ecocardiográfico inicial, a las seis y doce semanas, en 53 pacientes con falla cardíaca que recibieron terapia de resincronización cardíaca. A las doce semanas se halló disminución del volumen auricular izquierdo y disminución de las dimensiones de fin de sístole y diástole y del volumen final sistólico del ventrículo izquierdo. Otros marcadores de función sistólica como la integral de la válvula aórtica y del tracto de salida del ventrículo izquierdo, mejoraron (24). El estudio de Sutton y colaboradores encontró que la terapia de resincronización cardíaca a los seis meses, se asoció con la disminución de los volúmenes final sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, reducción de la masa del ventrículo izquierdo, incremento en la fracción de expulsión, reducción de la insuficiencia mitral y mejoría del índice de funcionamiento miocárdico (25). En nuestro estudio se observó reducción significativa del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, tamaño auricular, índice de función miocárdica y presión sistólica pulmonar con mejoría de la severidad de la insuficiencia mitral y grado de disfunción diastólica.

En cuanto a la mejoría de la fracción de expulsión, Yu y colaboradores demostraron incremento de $28 \pm 10\%$ a $34 \pm 13\%$ luego de terapia de resincronización

cardiaca, con aumento a $40 \pm 15\%$ luego de tres meses de terapia de resincronización cardiaca. En estudios clínicos grandes se ha demostrado un incremento más modesto de la fracción de expulsión (en el estudio MIRACLE fue de 4,6%) (26). En nuestro estudio se observó un incremento significativo de la fracción de expulsión ($19 \pm 7,4\%$ inicial vs. $28,7\% \pm 11,8$ final), similar a lo reportado en otros estudios.

En cuanto a los parámetros de sincronía, diferentes estudios han demostrado reducción de los parámetros de asincronía tanto intra como interventricular. El retardo interventricular redujo 19% en el estudio MIRACLE luego de terapia de resincronización cardiaca (17). La sincronización intraventricular fue demostrada por Pitzalis y colaboradores, con reducción del retardo *septum*-pared posterior (27). En el presente estudio el retardo interventricular evaluado antes y después del implante del dispositivo, demostró reducción estadísticamente significativa. El retardo intraventricular presentó reducción en el 100% de los casos evaluados con relación al valor inicial.

Optimización del dispositivo con ecocardiografía

El método ideal para optimización del dispositivo se desconoce. Se han propuesto muchos métodos que incluyen electrocardiograma, ecocardiografía y variables de la posición de los electrodos (28). En los últimos años se está imponiendo la optimización con ecocardiografía. En este estudio, luego de la reprogramación con ecocardiografía, el intervalo aurículo-ventricular permaneció sin variación en el 47% de los casos y ventrículo-ventricular en el 77% de los casos. Cuando se implanta un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca se establece una programación inicial recomendada por los fabricantes que permite, desde el inicio, obtener los beneficios de la terapia de resincronización cardiaca. La programación del dispositivo debe ser individualizada y en algunos estudios ha demostrado beneficios clínicos y ecocardiográficos adicionales a los obtenidos con la implantación inicial del dispositivo. La optimización con ecocardiografía permite convertir los pacientes «no respondedores» en «respondedores» y los «respondedores» en «mejores respondedores» (26, 29-30).

Pacientes no respondedores

Con las indicaciones actuales de resincronización 20% a 30% de los pacientes no responden de manera satisfactoria (31), lo cual significa que en el futuro se debe mejorar la selección de los pacientes. En los estudios previamente enunciados la selección de los

pacientes se basa en la evaluación eléctrica de la disincronía y no en la evaluación mecánica. En la actualidad se llevan a cabo los estudios DESIRE y PROSPECT en los cuales se seleccionan los pacientes con parámetros guiados por imágenes, lo cual podría reducir el número de pacientes no respondedores (32). En nuestro estudio, de los 9 pacientes que murieron por causa cardiaca, 8 pertenecían al grupo de no respondedores desde el punto de vista ecocardiográfico (pacientes sin mejoría de la fracción de expulsión mayor del 25% con relación a la inicial). Por lo cual, la ausencia de mejoría de los parámetros ecocardiográficos podría ser un marcador de riesgo de muerte a tener en cuenta en el seguimiento y manejo de estos pacientes. Otra característica que se evidenció en este grupo de pacientes, fue que todos estaban en clase funcional IV y tenían una fracción de expulsión severamente comprometida (promedio de $13 \pm 3,7\%$), por lo que la terapia de resincronización cardiaca debería considerarse más en una forma precoz y no en la fase avanzada y terminal de la enfermedad.

Impacto en la mortalidad

En pacientes con falla cardiaca avanzada con clase funcional III-IV, la mortalidad alcanza el 50% a un año y el 80% a dos años. El estudio COMPANION demostró una disminución significativa del riesgo relativo de mortalidad en 36% para pacientes que recibieron terapia de resincronización cardiaca + cardiodesfibrilador implantable, de forma concomitante. Cuando se evaluó la terapia de resincronización cardiaca sin cardiodesfibrilador implantable, se encontró una disminución del riesgo relativo de mortalidad del 24% (21). El estudio CARE HF es el equivalente europeo del estudio COMPANION e incluyó 800 pacientes en clase funcional III o IV, que recibían tratamiento médico óptimo y presentaban disincronía ventricular. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de 400 individuos cada uno. El primero recibió tratamiento médico y al segundo grupo se le implantó marcapasos tricameral sin cardiodesfibrilador. El punto combinado final primario fue evaluar todas las causas de mortalidad y hospitalización no programadas con seguimiento a 18 meses. Luego del tiempo establecido, el punto final muerte/hospitalización no programada se presentó en 39% de los pacientes con terapia de resincronización cardiaca y en 55% con tratamiento médico óptimo ($RR = 0,63$, $p < 0,001$). Al evaluar en forma separada la mortalidad por todas las causas, ésta se presentó en el 20% de los pacientes que recibieron terapia de resincronización cardiaca vs. 30% en el grupo con tratamiento médico

óptimo ($p < 0,002$). En nuestro estudio, teniendo en cuenta los 9 pacientes que murieron por causa cardíaca, se encontró una supervivencia del 72% a 44 meses con la terapia de resincronización cardíaca.

Conclusiones

La terapia de resincronización cardíaca cuenta en la actualidad con un adecuado número de estudios aleatorios que respaldan su uso en los pacientes en falla cardíaca refractaria al tratamiento médico óptimo en clase funcional III-IV y fracción de expulsión menor del 35%. Los resultados de nuestra experiencia son muy similares a las publicaciones internacionales sobre el tema. La evaluación ecocardiográfica previa y la optimización del dispositivo mediante ecocardiografía, mejoran los resultados de la terapia y facilitan la selección y el seguimiento de los pacientes. La tasa de complicaciones y morbimortalidad en nuestro estudio son similares a las reportadas por otros grupos. Hoy esta terapia se considera segura y costo-efectiva aunque es necesaria una adecuada selección de los candidatos antes de que lleguen a una fase terminal e irreversible de la enfermedad.

Reconocimientos

Dr. Rubén Darío Manrique Hernández, Maestría/Magister en Epidemiología. Director de Investigaciones Instituto de Ciencias de la Salud (CES).

Bibliografía

1. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation* 2003; 108: 1044-1048.
2. Salukhe T, Henein M, Sutton R. Pacing in heart failure: patient and patient mode selection. *Eur Heart J* 2003; 24: 977-986.
3. Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization. Current state of the art. *Circulation* 2004; 109: 296-299.
4. Cleland J, Daubert JC, Erdmann EE, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
5. Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favorable response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90: 17-22.
6. Strickberger A, Conti J, Daoud E, et al. Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy From the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
7. Henry WL, De María A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 212-215.
8. Gessner M, Gruska G, Blazek G, et al. Ventricular inter and left ventricular intra ventricular systolic asynchrony in patients with dilated cardiomyopathy and effect of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2004; 21: 105-10.
9. Winter S, Nesser HJ. Echocardiography for cardiac resynchronization. *Linx, Austria*. 1-32.
10. Yu CM, Yang H, Lau CP, et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 562-70.
11. Khaykin Y, Saad E, Wilkoff B. Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleveland Clinic J Med* 2003; 70: 841-845.
12. Ritter P, Dip JC, Mahaux V, et al. New method for determining the optimal atrioventricular delay in patients paced in DDD mode for complete atrioventricular block. *PACE* 1995; 18 (4 Part II): 237. Abstract.
13. Resynchronization therapy for heart failure. Educational content from the NASPE-Heart Rhythm Society website: disponible en: www.naspe.org/professional-education.
14. Leon A, Brozina S, Liang CS, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing on Doppler-derived left ventricular stroke volume, functional status and exercise capacity in patients with ventricular dysfunction and conduction delay: The US InSync III Trial. *PACE* 2002; 24: 548.
15. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366.
16. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 873-80.
17. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2685-94.
18. Etienne YM, Gilard M, Valls-Bertault V, et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83 (7): 1138-40.
19. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83 (5B): 130D-5D.
20. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289 (6): 730-40.
21. Bristow M, Boehmer J, Krueger S, et al. The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
22. Cleland J, Erdmann E, Freemantle N, et al. The Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
23. Khaykin Y, Saad E, Wilkoff B. Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleveland Clinic J Med* 2003; 70: 841-845.
24. Saxon L, De Marco Teresa, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002; 105: 1304-1310.
25. Sutton M, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-1990.
26. Lane RE, Chow A, Chin D, Mayet J. Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004; 90: 10-16.
27. Pitzalis M, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
28. Asirvatham S, Hayes D. Optimization of biventricular devices. In: Hayes DL, (ed): Resynchronization and defibrillation for heart failure. A practical approach. 1st. ed. Denmark: Mayo Foundation; 2004. p. 139-161.
29. Abraham WT, Leon AR, Hannon C, et al. Results of the InSync Marquis Clinical Trial. *Heart Rhythm* 2005; 2 (15 Suppl): S 65. Abstract AB 33-1.
30. Doshi R. Optimizing resynchronization therapy: can we increase the number of true responders? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: S48-51.
31. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (12): 2026-33.
32. Hayes D, Sackner-Bernstein J, Asirvatham S. Resynchronization and defibrillation for heart failure. 1st. ed: Blackwell Futura; 2004.