

«Resincronización ventricular» en la insuficiencia cardíaca: ¿un método bien establecido o una línea de progreso con muchos interrogantes?

M. Teresa Alberca y Francisco García-Cosío

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

La estimulación biventricular ha supuesto una línea nueva de desarrollo para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a retrasos de la conducción intraventricular, y el término «resincronización ventricular», acuñado por muchos autores, implica que la sincronía entre la activación y contracción del ventrículo izquierdo y derecho es el objetivo de esta terapia. Sin embargo, existen amplias evidencias de que la estimulación aislada del ventrículo izquierdo puede ser, al menos, tan efectiva como la estimulación biventricular, haciendo que los mecanismos de mejoría citados sean especulativos. El papel de la insuficiencia mitral y sus cambios con la «resincronización» no han sido completamente evaluados. El pronóstico a largo plazo, el efecto en la mortalidad y los predictores de respuesta positiva son cuestiones importantes todavía no resueltas. Está bastante claro que perseguir un complejo QRS estrecho con la estimulación no es un buen indicador de una respuesta favorable, y que necesitamos comprender mejor el efecto que supone la secuencia de activación ventricular izquierda sobre la contracción, incluyendo el efecto sobre la función de la válvula mitral para, con ello, poder mejorar la técnica y las indicaciones de la terapia de «resincronización».

Palabras clave: *Resincronización cardíaca. Estimulación biventricular. Insuficiencia cardíaca.*

La estimulación biventricular ha abierto un nuevo y sugerente campo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y trastorno de la conducción intraventricular que permanecen sintomáticos a pesar de recibir un tratamiento farmacológico óptimo^{1,2}. Los estudios iniciales que demostraron mejoras en parámetros seleccionados de función ventricular han sido apoyados por la observación clínica de mejoras en la capacidad funcional a medio plazo, y existen otros estudios

«Cardiac Resynchronization» in Heart Failure: Well-Established Therapy or New Approach With Unanswered Questions?

Biventricular pacing is a new development in the treatment of ventricular failure associated with intraventricular conduction delays, and the term «ventricular resynchronization» has been coined, implying for many authors that synchronous right and left ventricular activation and contraction are the goal of therapy. However, there is ample evidence that isolated left ventricular stimulation may be at least as efficacious as biventricular stimulation, and the mechanisms of functional improvement remain speculative. The role of mitral regurgitation and its modification with «resynchronization» has not been fully evaluated. Long-term prognosis, effect on mortality and predictors of a positive response are important unanswered questions. It is clear that a narrow-based QRS complex is not a good indicator of a favorable response. We need to better understand the effect of the activation sequence on left ventricular contraction dynamics, including mitral valve function, to refine the technique and indications for «resynchronization therapy».

Key words: *Cardiac resynchronization. Biventricular pacing. Heart failure.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

en curso que investigan la posibilidad de que esta técnica pueda prolongar la supervivencia.

Estos resultados iniciales han creado un ambiente de optimismo que tiende a dar por sentado que la estimulación biventricular es el método idóneo para mejorar la función cardíaca, y que la mejoría se produce por la activación simultánea de ambos ventrículos, la denominada «resincronización», cuyo objetivo sería reducir la anchura del complejo QRS. Siguiendo esta línea de pensamiento, se han lanzado al mercado nuevas líneas de dispositivos capaces de estimular ambos ventrículos y hasta ambas aurículas, combinados en algunos casos con la capacidad de desfibrilar. Y, sin embargo, una lectura atenta de la bibliografía y las observaciones al alcance del clínico revelan puntos oscuros que deberían

Correspondencia: Dra. M.T. Alberca.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km. 12,5. 28905 Getafe. Madrid. España.

hacer considerar la terapia de resincronización como un método no completamente investigado que conduce a resultados parciales, con falta de respuesta en muchos pacientes por motivos que no están claros. Hasta la misma idea de resincronizar la activación y contracción de ambos ventrículos empieza a mostrarse como una hipótesis de trabajo poco sostenible.

¿CÓMO INFLUYE EN LA FUNCIÓN VENTRICULAR UN RETRASO DE ACTIVACIÓN?

Sabemos que la presencia de trastorno de la conducción intraventricular (especialmente de bloqueo de rama izquierda [BRI]) conlleva un pronóstico adverso en los pacientes con disfunción ventricular. En teoría, la alteración de la función del septo y la asincronía interventricular resultante incidirían negativamente sobre la función sistólica global, ya muy deteriorada. Mientras que el septo se acorta tempranamente, la pared libre posterolateral se activaría y contraería muy tardíamente, al final de la sístole, produciendo la expansión o estiramiento del septo ya en fase de relajación³. El resultado neto es una depresión de la función sistólica con disminución del volumen de eyección y aumento del volumen telesistólico. El retraso de la contracción en la pared lateral podría también alterar la función de los músculos papilares, promoviendo insuficiencia mitral; de hecho, se han descrito casos de insuficiencia mitral severa con fallo cardíaco agudo en relación con BRI intermitente⁴. Por último, la prolongación de la sístole conduce a una reducción del tiempo de llenado que puede acentuar la disfunción diastólica. En la misma línea, se han descrito efectos adversos de la estimulación del ventrículo derecho (VD) («BRI inducido») sobre la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), sobre la perfusión y el estado neurohormonal⁵, aunque sólo excepcionalmente se describe fallo ventricular grave en relación con la insuficiencia mitral⁶.

Sin embargo, existen datos que hacen cuestionar la generalización de estos mecanismos. En primer lugar, llama la atención el escaso número de pacientes que en la práctica clínica presentan efectos adversos graves con la estimulación del VD, considerada, como hemos comentado, como un modelo de BRI crónico inducido, incluso en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudios con ventriculografía isotópica en sujetos con insuficiencia cardíaca han demostrado que, en ausencia de BRI, la estimulación del ápex de VD deteriora la función de VI; en cambio, puede llegar a mejorarla en sujetos con BRI⁷ y clínicamente también se han observado algunas mejorías con la estimulación de VD frente a la situación basal, a pesar del retraso en la activación del VI⁸, en especial (pero no exclusivamente) en pacientes con bloqueo de rama derecha basal y en aquellos con un PR muy prolongado⁹.

¿RESINCRONIZACIÓN DE AMBOS VENTRÍCULOS O DE LA ACTIVACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO?

Los datos hemodinámicos agudos disponibles en la bibliografía muestran uniformemente que los mejores parámetros hemodinámicos se obtienen, en la mayoría de los casos, estimulando sólo el VI⁸⁻¹⁰ y no con la estimulación biventricular simultánea. Los mismos estudios demuestran que el grado de mejoría funcional aguda no se relaciona con la disminución de la anchura del complejo QRS conseguida con la estimulación. Estas observaciones van claramente en contra del concepto de que la resincronización biventricular es necesaria para conseguir la mejoría de la función cardíaca. Los resultados de estudios recientes de seguimiento clínico apoyarían el concepto de que es la estimulación de VI, y no la estimulación simultánea biventricular, lo que importa¹¹. Éste es un concepto esencial, porque descarta que la obtención con la estimulación de un complejo QRS muy estrecho sea un objetivo adecuado de la terapia de «resincronización» para la insuficiencia cardíaca, hallazgo ya observado de forma aguda⁹ en un reciente estudio de seguimiento¹².

De hecho, la estimulación biventricular disminuye la asincronía entre ambos ventrículos en estudios isotópicos de análisis de fase, pero los datos han sido discordantes con la reducción de la asincronía intraventricular¹³. A este respecto, también son llamativas las observaciones recientes que indican que la estimulación simultánea de ambos ventrículos consigue peores resultados que la estimulación con un ligero desfase temporal¹⁴.

¿POR QUÉ MECANISMO MEJORA LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO CON LA ESTIMULACIÓN?

La investigación del mecanismo de mejora funcional del VI es imprescindible para que se pueda entender por qué un número importante de pacientes no mejora con la estimulación y cuál es la mejor manera de seleccionar a los potenciales respondedores, evitando así implantes innecesarios.

Aunque la optimización del intervalo AV con la estimulación contribuye a la mejoría⁸, se produce un efecto significativo sobre la función ventricular, como se deduce de la mejoría observada en los pacientes en fibrilación auricular y con ablación del nodo AV¹⁵. Por otra parte, el hecho de que la estimulación única en el VI con complejo QRS ancho obtenga óptimos resultados descarta que sea la sincronización de los dos ventrículos o la mera abreviación del tiempo total de activación ventricular lo que mejora la función, por lo que hace falta encontrar otra explicación para la mejoría de la sincronización mecánica. Esta discrepancia entre sincronización eléctrica y sincronización mecánica ha

sido recientemente confirmada, de forma experimental¹⁶, con estudios de función ventricular izquierda por medio de resonancia magnética, donde las discinesias presentes en un modelo animal de insuficiencia cardíaca y BRI se corrigen igualmente con la estimulación biventricular y del VI aislada, aunque la falta de sincronía eléctrica sea mucho mayor con la última. El mismo grupo ha publicado recientemente resultados clínicos similares usando un nuevo método de realce del endocardio con contraste ecogénico¹⁷, mostrando cómo la estimulación del VI única (7 de los 10 pacientes del estudio) o la estimulación biventricular actúan fundamentalmente mejorando la función del septo, sin cambios significativos en la pared lateral.

Además de la mejoría sistólica, se ha observado mejoría en la función diastólica con la estimulación biventricular, atribuible al acortamiento del período de contracción isovolumétrico y al aumento del tiempo de llenado¹⁸. No se ha estudiado si la misma mejoría se obtendría con la estimulación aislada del VI.

PREDICTORES DE EFICACIA DE LA RESINCRONIZACIÓN VENTRICULAR

En todos los estudios clínicos hay invariablemente alrededor de un 30% de pacientes que no mejoran con la estimulación biventricular, sin que se hayan podido determinar con precisión las causas, lo que es una indicación de nuestra incompleta comprensión de los mecanismos implicados.

Una primera explicación para las respuestas diferentes es que el patrón descrito como BRI agrupa trastornos de activación distintos, y que el concepto de que el retraso de activación y contracción se produce en la pared lateral es una simplificación. Estudios de activación endocárdica en sujetos con BRI han demostrado una heterogeneidad importante en el modo de inicio, duración y terminación de la activación ventricular, especialmente en presencia de infartos¹⁹, lo que haría esperar también distintos patrones de contracción y, por ende, distintas respuestas al cambio de activación. Algunos autores han sugerido que la falta de respuesta a la resincronización sería más frecuente en sujetos con cardiopatía isquémica¹². Estudios mediante ecocardiografía 3D y Doppler tisular en el BRI han mostrado un retraso de acortamiento segmentario lateral en la mayoría de los sujetos con miocardiopatía dilatada y un retraso septal en la mayoría de los pacientes isquémicos¹⁴. El grado de asincronía puede ser cuantificado por medio de cálculos matemáticos del ángulo de fase basados en la transformada de Fourier, y con estos datos se pueden relacionar mejor el grado y tipo de anomalía contráctil con el efecto de la resincronización²⁰. Estos estudios sugieren que el BRI con retraso de acortamiento lateral es el que más se beneficia de la resincronización (en su mayoría con estimulación VI), aunque hay pacientes con otros tipos de anomalías que también mejoran.

No contamos actualmente con un método sencillo para el estudio de la contractilidad segmentaria que demuestre en qué medida se relaciona con la secuencia de activación y que sirva para guiar la estimulación. No hay que olvidar que los métodos basados en el desplazamiento del borde endocárdico^{17,20} y en las velocidades por Doppler tisular¹⁸ no diferencian el movimiento activo (engrosamiento) del pasivo, y los basados en modo M están limitados al movimiento radial y a los segmentos basales²¹.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN DE VENTRÍCULO IZQUIERDO SOBRE LA REGURGITACIÓN MITRAL

El efecto de la estimulación sobre la insuficiencia mitral (IM) que presentan muchos de estos pacientes ha sido poco valorado, pero hay datos que sugieren que podría ser un factor importante para explicar la mejoría funcional.

En la disfunción del VI, la IM puede ser debida a varios factores, como cambios en la geometría del aparato valvular mitral por dilatación ventricular, disfunción de los músculos papilares y alteraciones de la secuencia de contracción y la función sistólica global producidas por retrasos de conducción intraventricular. Varios grupos de investigadores han podido relacionar la mejoría del grado de IM con la mejora de la capacidad funcional a medio plazo^{18,22}, y en un estudio con estimulación biventricular la mejoría estaba en relación directa con el grado de IM basal¹².

Con estos datos, es evidente que se necesita más información sobre la relación entre la función valvular mitral y la activación ventricular izquierda. No sólo se podría utilizar el grado de regurgitación mitral como un marcador de respuesta positiva a la estimulación de VI, sino que podríamos mejorar nuestra comprensión de los complejos mecanismos del cierre de esta válvula.

¿RESINCRONIZACIÓN GUIADA POR LA ANCHURA DEL COMPLEJO QRS?

Lo expuesto anteriormente ayuda a entender por qué el estrechamiento del complejo QRS no predice la mejoría^{9,12}, a pesar de que haya sido propuesto como referencia de resincronización ventricular efectiva en muchos trabajos. Parece claro que es necesario llevar a cabo algún tipo de medida directa de función ventricular para estimar el efecto de la estimulación. El tipo de medida a realizar no está claro. Varios grupos han utilizado un protocolo simple y rápido que valora los cambios en la presión arterial sistólica y/o dp/dt sistólica de VI en una racha de 5 ciclos estimulados^{8,9}. Se puede repetir fácilmente, con lo que en poco tiempo se puede probar el efecto de la estimulación en múltiples puntos; sin embargo, no está clara la relación de estos cambios con la fisiología derivada de la estimulación.

Otros autores¹⁰ realizan medidas de las presiones y del gasto cardíaco, lo que parecería una metodología mejor aunque de más compleja aplicación. Utilizando estos métodos, alrededor de un 20% de los pacientes son considerados no respondedores⁸. Y esto referido sólo al efecto agudo.

No se conoce tampoco la relación entre las mejorías observadas agudamente y el curso clínico posterior. El seguimiento tras estudios agudos con rachas cortas de estimulación demuestra la falta de respuesta clínica a medio plazo hasta en el 40% de los pacientes inicialmente respondedores en la prueba aguda^{12,22,23}. Se hace preciso valorar métodos capaces de predecir la respuesta a largo plazo antes y durante la implantación para optimizar las indicaciones y los resultados en los pacientes con respuestas positivas. En el momento actual no es posible afirmar si los estudios hemodinámicos más completos, el análisis de la contracción segmentaria de los tejidos por Doppler o los cambios en el grado de insuficiencia mitral podrían mejorar la selección.

ASPECTOS TÉCNICOS SIN RESOLVER

Los problemas técnicos con la estimulación de VI no son pequeños. La selección muy minuciosa de sitios de estimulación conlleva complejas exploraciones del sistema venoso cardíaco y dificultades añadidas para la estabilización de los electrodos en sitios con buen umbral. Los electrodos son generalmente monopolares para mejorar su manejo, y esto conlleva todos los problemas de posible sobredetección de las configuraciones monopolares, muy especialmente la detección de la aurícula izquierda en el electrodo del seno coronario, que puede hacer imposible la estimulación por inhibición de este canal de estimulación. Hay un continuo desarrollo de nuevos electrodos para esta aplicación específica, pero en aproximadamente un 13% de los pacientes no puede implantarse satisfactoriamente un sistema¹, bien por problemas de acceso, desplazamiento de la sonda o pérdida de captura ventricular. Además, no es una técnica exenta de riesgo (en los 571 participantes en el estudio MIRACLE recientemente publicado², se presentaron complicaciones graves en el 6,8% consistentes en bloqueo auriculoventricular completo, disección-perforación del seno coronario y dos muertes relacionadas con el procedimiento). Por otra parte, no se conoce la estabilidad física de los electrodos en el sistema venoso cardíaco y la de los umbrales epicárdicos a largo plazo, y tampoco se tiene una experiencia amplia sobre las consecuencias de los implantes a largo plazo en el sistema venoso cardíaco.

¿ESTIMULACIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA COMO TRATAMIENTO DEFINITIVO?

Aunque parece demostrado que un buen número de pacientes pueden mejorar su clase funcional^{1,2} e inclu-

so empiezan a observarse datos sobre efectos en el remodelado ventricular con disminución de los volúmenes ventriculares^{18,23}, no hay aún evidencia de que la resincronización ventricular mejore la supervivencia, pero existen estudios en curso (CARE-HF, COMPANION) que podrían arrojar luz sobre este aspecto. Por el momento, la estimulación ventricular izquierda, sola o asociada a la ventricular derecha, es una opción en algunos enfermos no candidatos a trasplante cardíaco y también puede suponer una terapia «puente» al trasplante. Los resultados a largo plazo son desconocidos, tanto en lo que se refiere a efectos favorables como a las posibles complicaciones o fallos técnicos.

Una vez que se conozcan mejor los mecanismos por los que la alteración de la sincronía ventricular produce insuficiencia cardíaca y la forma en que éstos pueden ser antagonizados por la estimulación selectiva de VI y/o de VD, es posible que se definan grupos de pacientes en los que la terapia de «resincronización» tenga efectos «casi curativos». Mientras tanto, debe considerarse como una línea de trabajo aún en fase de estudio y desarrollo, y debe ofrecerse a los pacientes con precaución y sin un optimismo infundado que pueda llevar a la frustración en caso de no obtener buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavargne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
2. Abraham W, Fisher W, Smith A, Delurgio D, Leon A, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
3. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declercq J, Talbot M, Berger RD, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;101:e2.
4. Grover M, Engler RL. Acute pulmonary edema induced by left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983;52:648-9.
5. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:744-9.
6. Cannan CR, Higano ST, Holmes DR. Pacemaker induced mitral regurgitation; an alternative form of pacemaker syndrome. *PACE* 1997;20:735-8.
7. Garrigue S, Barold SS, Valli N, Gencel L, Jais P, Haissaguerre M, et al. Effect of right ventricular pacing in patients with complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1999;83:600-4.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al, for the Pathing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J, for de Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
9. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.

10. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
11. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, 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;39:2026-33.
12. Reuter S, Garrigue S, Barold S, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.
13. Le Rest C, Couturier O, Turzo A, Guillo P, Bizais Y, Etienne Y, et al. Use of left ventricular pacing in heart failure: evaluation by gated blood pool imaging. *J Nucl Cardiol* 1999;6:651-6.
14. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen B, Hansen PS, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure. *Circulation* 2002;106:2078-84.
15. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.
16. Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002;106:1760-3.
17. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetisov BJ, Nelson GS, Samejima H, Nevo E, et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2052-8.
18. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
19. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Doherty J, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984;69:914-23.
20. Breithardt O, Stellbrink C, Kramer A, Sinha A, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536-45.
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22.
22. Lupi G, Brignole M, Oddone D, Bollini R, Menozzi C, Bottoni N. Effects of left ventricular pacing on cardiac performance and on quality of life in patients with drug refractory heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:1267-70.
23. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957-65.