



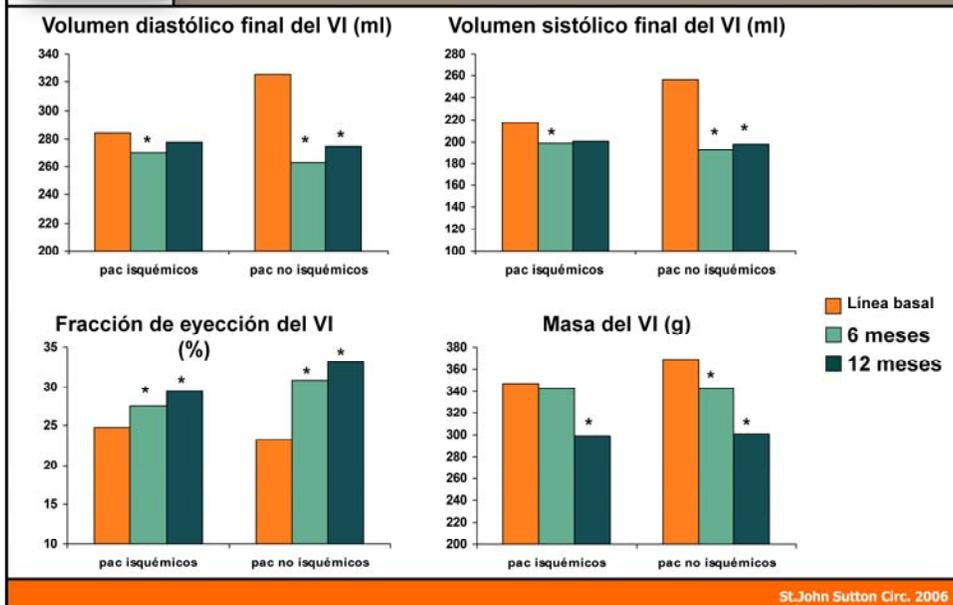
Ensayos randomizados controlados en la TRC

Estudio	Pac	NYHA	FEVI	DDFVI	Ritmo	QRS	CDI
PATH-CHF	41	III,IV	≤35%	Cualq.	Sinusal	≥120	No
MUSTIC	58	III	≤35%	≥60	Sinusal	≥150	No
MIRACLE	453	III,IV	≤35%	≥55	Sinusal	≥130	No
MUSTIC AF	43	III,IV	≤35%	≥60	FA	≥200	No
MIRACLE ICD	369	III,IV	≤35%	≥55	Sinusal, FA	≥130	Sí
CONTAK CD	227	II-IV	≤35%	Cualq.	Sinusal	≥120	Sí
MIRACLE ICD II	186	II	≤35%	≥55	Sinusal	≥130	Sí
PATH-CHF II	101	II-IV	≤35%	Cualq.	Sinusal	≥120	Sí/No
COMPANION	1520	III,IV	≤35%	Cualq.	Sinusal	≥120	Sí/No
CARE-HF	814	III,IV	≤35%	≥30 indexado	Sinusal	≥120	No
	3812						

Varios ensayos randomizados controlados realizados con aproximadamente 3800 pacientes, han contribuido evidencias para el uso de la terapia de resincronización cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además de unas pocas excepciones como el estudio CONTAK-CD y el PATH-CHF II, todos los estudios han incluido pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, clase NYHA III-IV, fracción de eyección del VI significativamente reducida y duración QRS igual o mayor a 120 ms. La gran mayoría de pacientes se encontraba en ritmo sinusal y aproximadamente un 50% de los pacientes también fueron tratados con un cardiodesfibrilador implantable.



Remodelado inverso en pacientes con TRC: Importancia de la etiología



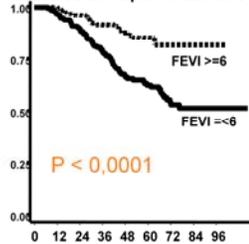
St.John Sutton Circ. 2006

Los efectos de la TRC en el remodelado inverso son notables y extensos. Aquí hay uno de los muchos estudios –el ensayo MIRACLE- que muestra que la TRC induce una reducción significativa del volumen diastólico final y sistólico final del VI, lo que resulta en un gran aumento de la fracción de eyección del VI y una reducción de la masa del ventrículo izquierdo. Aunque las diferencias en el remodelado inverso del VI entre pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica se han informado en forma consistente, esta diferencia sin embargo no se tradujo en una diferencia en la supervivencia.

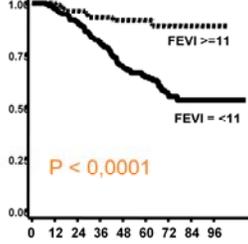


Cambio en la FEVI a los 6 meses predice el resultado a largo plazo independientemente de la etiología

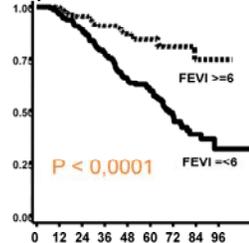
Cálculos de Kaplan-Meier de supervivencia



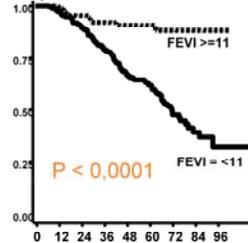
Cálculos de Kaplan-Meier de supervivencia



Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos



Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos



Seguimiento (meses desde la respuesta)

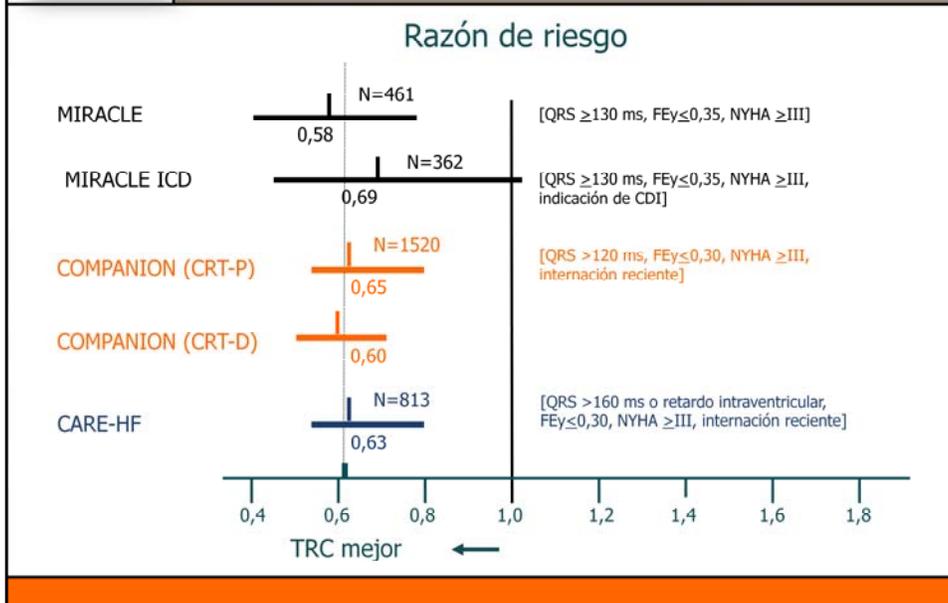
Seguimiento (meses de la respuesta)

Di Biase, Auricchio et al. EHJ 2008

En realidad nuestros datos mostraron que cuando la fracción de eyección del VI aumentó al menos 6 puntos absolutos, no hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes con etiología isquémica o no isquémica. Resulta interesante que el cambio en la FEVI a los 6 meses predijo la supervivencia a largo plazo (tiempo de seguimiento promedio de aproximadamente 3 años y medio). En este estudio, sin embargo, no fue posible distinguir si existió una diferencia en la supervivencia en aquellos pacientes que tuvieron un cambio notable en la FEVI, ≥ 11 puntos absolutos, en comparación con el otro que tuvo un aumento de al menos 6 puntos absolutos.



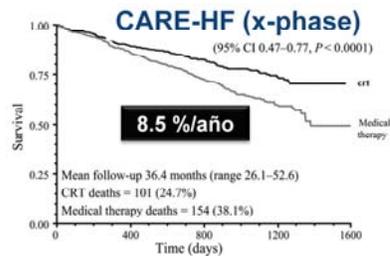
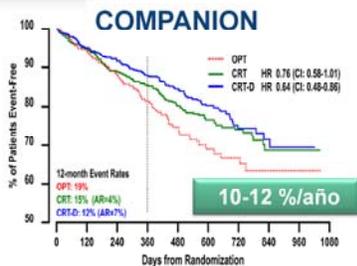
Efecto de la TRC sobre la muerte, internaciones y medicamentos IV



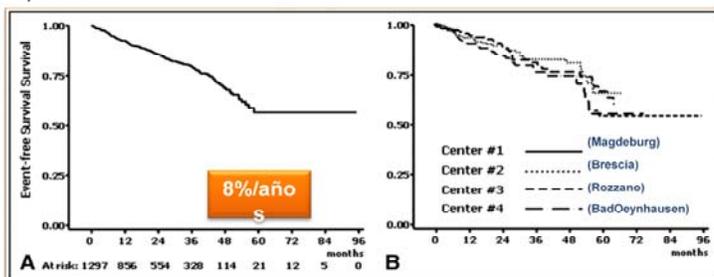
Los 4 ensayos prospectivos, randomizados y controlados más extensos realizados con pacientes con insuficiencia cardíaca, que tuvieron la mortalidad y/o la internación como objetivo primario, mostraron consistentemente que la TRC presentó una reducción muy extensa y significativa de la cantidad total de muertes, índice de internaciones y uso de medicamentos IV (inotrópicos, vasodilatadores y diuréticos). La razón de riesgo de todos estos estudios varió entre 0,58 y 0,69, indicando una reducción de eventos combinados de al menos 35% a 40% en favor de la TRC.



Consistencia en el índice de sobrevida



Registro MILOS



Auricchio et al. AIC 2007

La impresionante reducción del índice anual de mortalidad en los ensayos controlados, randomizados y prospectivos, se ha confirmado recientemente en el análisis comparativo del índice de mortalidad en el estudio MILOS (estudio observacional longitudinal multicéntrico). Hubo una gran similitud en las características de los pacientes de los 4 centros que participaron del estudio MILOS; lo que es más importante, la mortalidad anual por todas las causas observada en el ensayo MILOS fue 8%, siendo consistente con el índice de mortalidad del estudio COMPANION y del CARE-HF. El estudio MILOS enfatiza que los resultados obtenidos en los estudios clínicos randomizados y controlados son reproducibles en la práctica diaria.



Beneficio marginal en pacientes con FA

Table 2 Results of intention-to-treat analysis

		Right uni ventricular		Biventricular		Δ	P
		n	mean ± SD	n	mean ± SD		
Treatment arm 1	6 min walked test distance (m)	18	360 ± 101	18	389 ± 109	+29	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	17	13.9 ± 4.4	17	15.7 ± 4.1	+1.8	
	QOL score	21	35.9 ± 20.1	21	32.4 ± 21.8	- 3.5	
Treatment arm 2	6 min walked test distance (m)	20	324.2 ± 98	20	332.5 ± 128.1	+8	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	15	12.8 ± 3.6	15	13.7 ± 3.9	+0.9	
	QOL score	18	41.5 ± 23.1	18	36.0 ± 19.5	-5.5	
Treatment arms 1+2	6 min walked test distance (m)	38	341 ± 100	38	359 ± 121	+18	ns
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	32	13.4 ± 4.0	32	14.8 ± 4.1	+1.4	0.08
	QOL score	39	38.5 ± 21.4	39	34.1 ± 20.6	- 4.4	ns
	Patient preference	39*	4	39	33		0.001

VO₂=oxygen uptake; QOL=quality of life; n=number of patients without missing data; *=2 patients did not indicate any preference.

Table 3 Efficacy analysis set

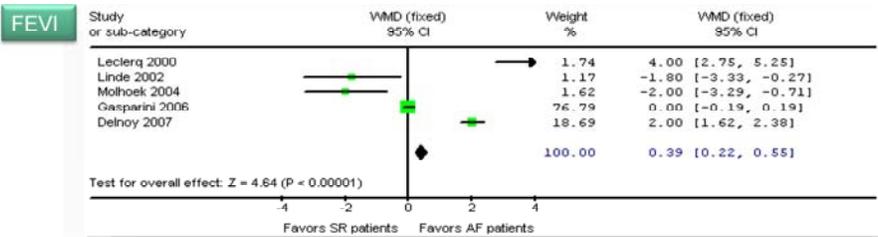
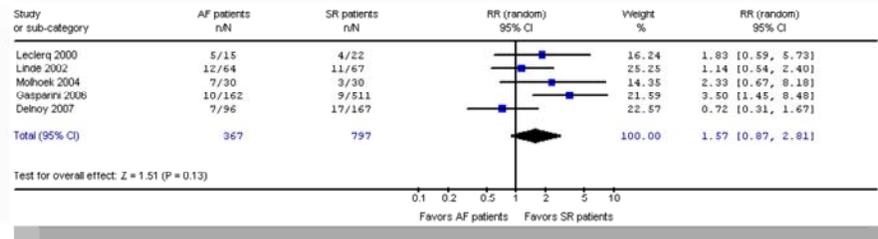
		Right-univentricular		Biventricular		Δ	P
		n	mean ± SD	n	mean ± SD		
Treatment arm 1	6 min walked test distance (m)	18	360 ± 101	18	389 ± 109	+29	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	17	13.9 ± 4.4	17	15.7 ± 4.1	+1.8	
	QOL score	21	35.9 ± 20.1	21	32.4 ± 21.8	- 3.5	
Treatment arm 2	6 min walked test distance (m)	16	323 ± 105	16	358 ± 109	+35	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	13	12.2 ± 3.1	13	13.8 ± 4.2	+1.6	
	QOL score	16	40.6 ± 24.3	16	35.1 ± 20.4	-5.5	
Treatment arms 1+2	6 min walked test distance (m)	34	342 ± 103	34	374 ± 108	+32	0.05
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	30	13.2 ± 3.9	30	14.9 ± 4.2	+1.7	0.04
	QOL score	37	37.9 ± 21.8	37	33.6 ± 21	- 4.3	0.11
	Patient preference	37	33	37	4		0.001

VO₂=oxygen uptake; QOL=quality of life; n=patients without missing data.

MUSTIC AF, Leclercq et al Eur Heart J 2002; 23: 1780

Aunque la fibrilación auricular está presente con frecuencia en la clase funcional III-IV de la NYHA, solamente un estudio controlado randomizado prospectivo –el estudio MUSTIC-AF- se ha enfocado en este importante grupo de pacientes. Sin embargo, los resultados del estudio fueron bastante decepcionantes. En realidad, en el análisis de intención de tratar y el análisis de eficacia, el efecto de la estimulación biventricular fue casi indistinguible de la estimulación convencional del ventrículo derecho.

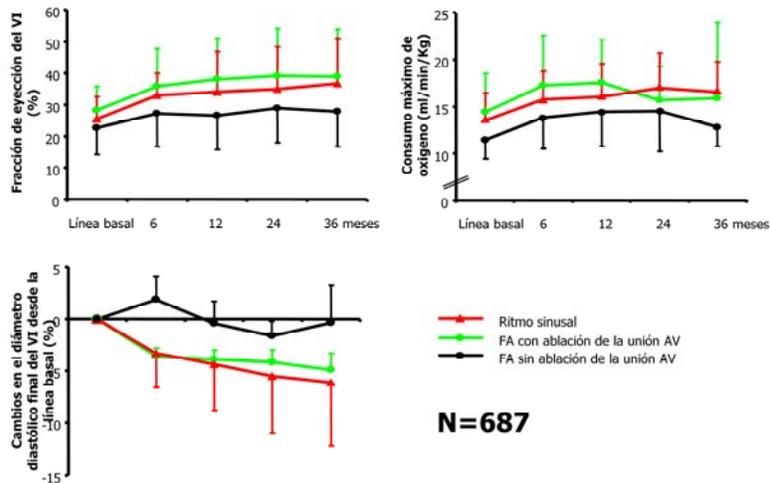
Mortalidad por todas las causas



En contraste, un meta-análisis reciente que usó los datos recolectados de los ensayos observacionales así como del estudio MUSTIC-AF, incluyó 367 pacientes con fibrilación auricular y 797 en ritmo sinusal. El meta-análisis mostró que la mortalidad por todas las causas y los cambios de la FEVI fueron similares en magnitud en pacientes con ritmo sinusal o con fibrilación auricular. Sin embargo, hubo cierta heterogeneidad con respecto a los cambios en la FEVI.



Efecto de la ablación y la TRC en los pacientes con IC y FA



Gasparini M, et al. JACC 2006

En este sentido, los datos presentados por Gasparini y nuestro grupo mostraron que, para obtener un grado similar de remodelado inverso y un cambio en la capacidad de ejercicio de los pacientes con fibrilación auricular como en aquellos en ritmo sinusal, debía realizarse ablación de la unión aurículoventricular. En realidad, aunque una frecuencia cardíaca correcta en reposo se obtuviera con éxito con la programación de marcapasos y drogas antiarrítmicas en todos los pacientes con fibrilación auricular en quienes no se realizó la ablación, aparentemente esto no resultó suficiente. En realidad, solamente el 100% de estimulación biventricular continua, como se logra por la ablación de la unión aurículoventricular, fue capaz de mejorar significativamente la clase funcional, el remodelado inverso y el resultado de la sobrevida.

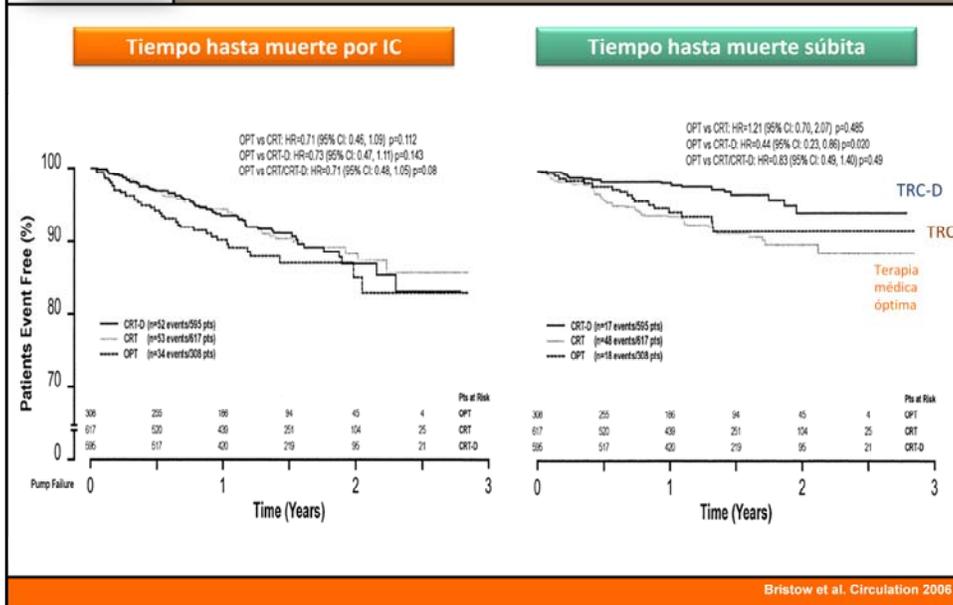
 Terapia de dispositivo para la IC avanzada: terapia de resincronización cardíaca			
	ESC/EHRA 2007 Guías de estimulación y TRC	ESC/HFA/ESICM 2008 Guías para el diagnóstico y tratamiento de IC aguda y crónica	ACC/AHA/HRS 2008 Marcapasos cardíacos y dispositivos antiarrítmicos
Clase I	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV Terapia médica óptima Dilatación del VI <i>Ritmo sinusal</i>	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV Terapia médica óptima	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV ambulatorio Terapia médica óptima <i>Ritmo sinusal</i>
	A (TRC-P) B (TRC-D)		A (TRC-P) B (TRC-D)
	Como arriba <i>Clase I para CDI (actualizar o reemplazar)</i>		A
Clase IIa	Como arriba <i>Estimulación permanente (actualizar o reemplazar)</i>		Como arriba <i>Dependencia frecuente en estimulación ventricular</i>
	B		
	Como arriba <i>FA permanente e indicación para ablación de unión AV</i>		Como arriba <i>Fibrilación auricular</i>
	C		C
	C		B
<small>Vardas et al. EHJ 2007 Dickstein et al. EHJ 2008 Epstein et al. Circulation 2008</small>			

Todos estos resultados representaron la evidencia clínica sobre las que se basan las guías.

Las guías de práctica clínica para la terapia de resincronización cardíaca (TRC) han sido actualizadas recientemente por las sociedades científicas de Europa y Norteamérica. Las mismas son en gran parte consistentes con las recomendaciones clase I y IIa.

Por primera vez, estas guías han incluido dos grupos nuevos de pacientes con IC: pacientes con fibrilación auricular crónica y pacientes en quienes se anticipa la dependencia frecuente de la estimulación ventricular. Mientras que estas guías comparten una base común, hay dos diferencias importantes. La más importante es que las guías europeas distinguen entre los niveles de evidencias para los dos tipos de TRC: A para la TRC-P (estimulación solamente) y B para la TRC-D (con respaldo de cardiodesfibrilador implantable). Esta situación peculiar ha surgido como resultado de una carencia de comparaciones randomizadas, controladas directas de la TRC-P y la TRC-D. Comentaré esta aparente contradicción a continuación.

Otra diferencia importante se relaciona con la fibrilación auricular: mientras que las guías de EE.UU. consideran que la TRC es adecuada para los pacientes con fibrilación auricular y sin distinción entre paroxística, permanente o persistente, las guías europeas recomiendan la TRC solamente para los pacientes con fibrilación auricular crónica que también se han sometido a ablación de la unión aurículoventricular.



El análisis del modo de muerte en el estudio COMPANION mostró que el tiempo hasta la insuficiencia cardíaca para la TRC-P y la TRC-D fue significativamente mayor que con la terapia médica óptima. En contraste el tiempo hasta la muerte súbita cardíaca fue mayor solamente en aquellos pacientes tratados con TRC-D; los pacientes tratados con TRC-P no mostraron diferencias con la mejor terapia médica. Este resultado sin embargo está en conflicto con los datos del estudio CARE-HF.

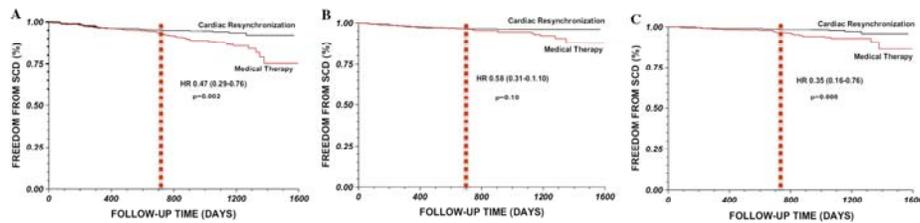


Efecto de la TRC-P sobre la MS (CARE-HF)

MS definitiva

MS probable

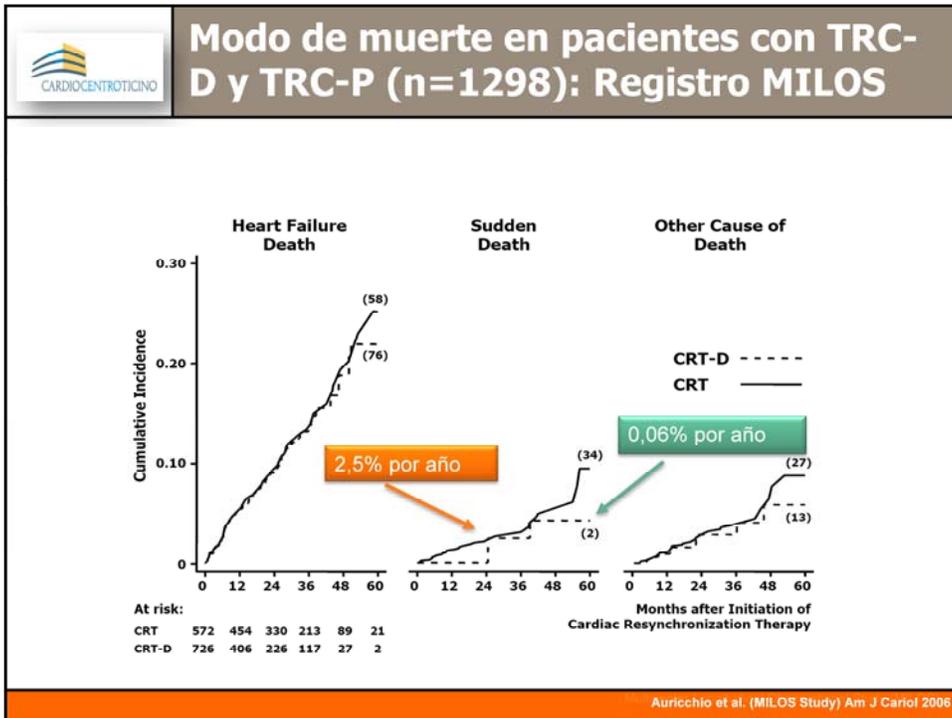
MS posible



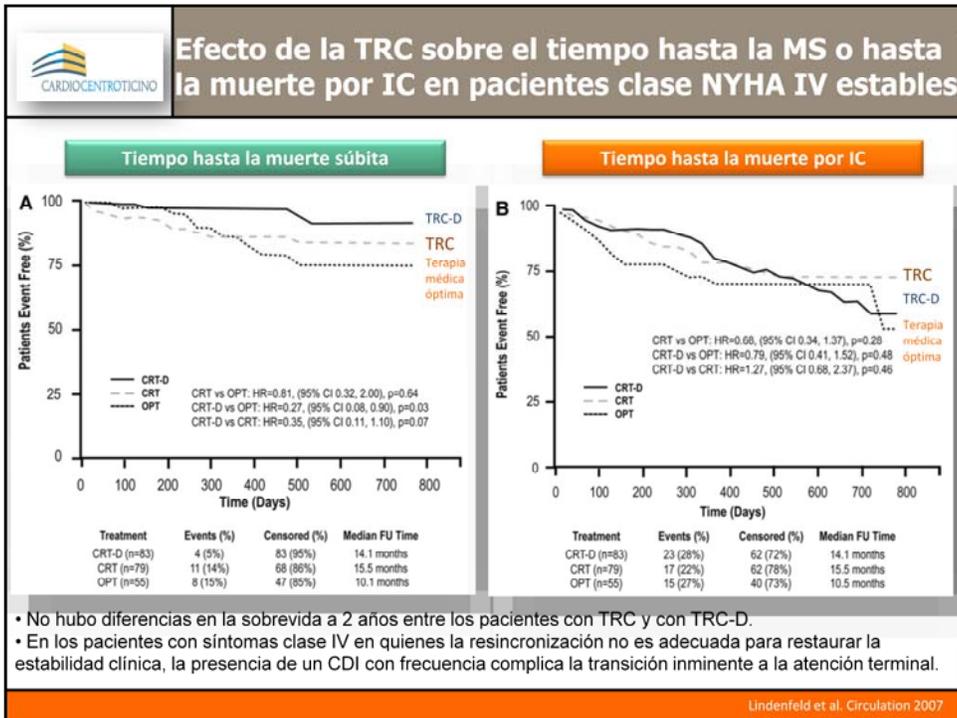
- Definite: witnessed sudden unexpected collapse with documented arrhythmia (classified as "arrhythmic");
- Probable: witnessed sudden unexpected collapse without documented arrhythmia (classified as "unknown but probably arrhythmic"); and
- Possible: unwitnessed sudden unexpected death (classified as "unknown cause but known mode of death") in the cardiovascular category.

Uretsky et al. J Cardiac Fail 2008

En el estudio CARE-HF, la probabilidad de muerte súbita cardíaca en los pacientes con TRC fue extremadamente baja. Estos hallazgos intrigantes indicaron que la TRC-P solamente puede ser capaz de reducir en forma significativa la muerte súbita cardíaca.



Aunque aun carecemos de un estudio prospectivo randomizado comparando la TRC-P y la TRC-D, de manera que el dilema sobre si usar uno u otro dispositivo permanece, en el registro MILOS hay sin embargo, observaciones indirectas que sugieren que la TRC-D probablemente sea mejor que la TRC-P. La probabilidad de muerte súbita fue en general extremadamente baja y cercana a la observada en el estudio CARE-HF. No obstante, puesto que el registro MILOS incluyó pacientes que fueron tratados con TRC-P por la falta de dispositivos con capacidades de TRC-D, el índice anual de muerte súbita fue 2,5% en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron el implante cuando el dispositivo de TRC-D estuvo disponible. En este último grupo de pacientes, el índice anual de muerte súbita fue aproximadamente 40 veces menor. Como en el estudio COMPANION, el índice de insuficiencia cardíaca fue similar en los pacientes con TRC-D y TRC-P.



Los pacientes con síntomas clase IV de insuficiencia cardíaca con duración QRS prolongada y colocación óptima de las derivaciones, pueden regresar al estado de clase III o mejor en términos de función y sobrevida, en cuyo momento la prevención de la muerte súbita una vez más se vuelve un objetivo relevante.

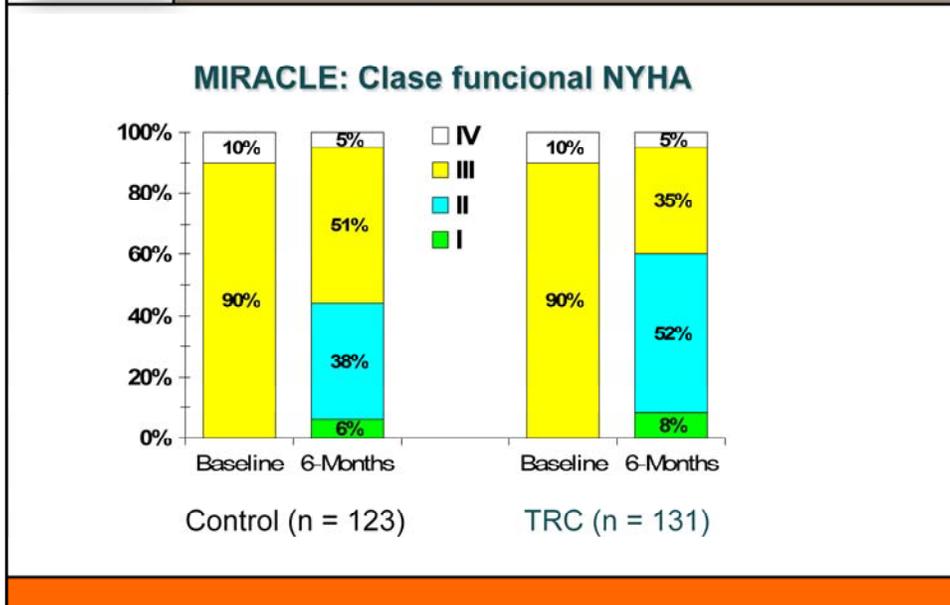
La información sobre los pacientes clase IV es limitada, porque solamente el 10% de los casi 4000 pacientes en ensayos de resincronización han tenido síntomas clase IV. En el ensayo COMPANION, hubo pacientes en clase IV para quienes la resincronización mejoró la calidad de vida y redujo la reinternación y la mortalidad; sin embargo, estos pacientes estaban estables en sus hogares antes de ingresar al estudio y pueden no representar los pacientes típicos de clase IV. Incluso en este grupo seleccionado, no hubo diferencias en la sobrevida a los 2 años entre los pacientes con TRC con y sin desfibrilador.

En los pacientes con síntomas clase IV, en quienes la resincronización no es adecuada para restaurar la estabilidad clínica, la presencia del desfibrilador con frecuencia complica la transición inminente a la atención terminal.

Sin embargo existe el problema de la predicción precisa de qué paciente permanecerá en la clase funcional IV y qué paciente recibirá un beneficio significativo de la TRC.



Sin criterios confiables para predecir qué pacientes responderán clínicamente



Como sabemos por todos los estudios randomizados controlados, aproximadamente un tercio de los pacientes sigue siendo sintomático luego de la TRC. Como un ejemplo, los datos del estudio MIRACLE mostraron que aproximadamente el 5% de los pacientes permaneció en la clase funcional IV y aproximadamente el 35% permaneció en la clase funcional III luego de TRC.

Una de las razones frecuentemente mencionadas por la falta de mejoras luego de TRC, es el hecho de que algunos pacientes con IC, a pesar del hecho de que presentan una duración QRS de más de 120 ms, no presentan disincronía mecánica.

	Estudio PROSPECT: Métodos ecocardiográficos seleccionados y cortes
Chung et al. Circulation 2008	

Varios métodos ecocardiográficos se han propuesto para evaluar la disincronía mecánica y han originado la idea de que solamente cuando hay disincronía mecánica presente y detectable por una técnica ecocardiográfica, la respuesta a la TRC será significativamente superior a la observada en pacientes sin disincronía mecánica. Sólo recientemente se ha realizado un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional y controlado —el estudio PROSPECT—. Los pacientes incluidos en este ensayo se sometieron a un extenso examen ecocardiográfico, incluyendo técnicas ecocardiográficas múltiples, simples y avanzadas para detectar la disincronía mecánica.

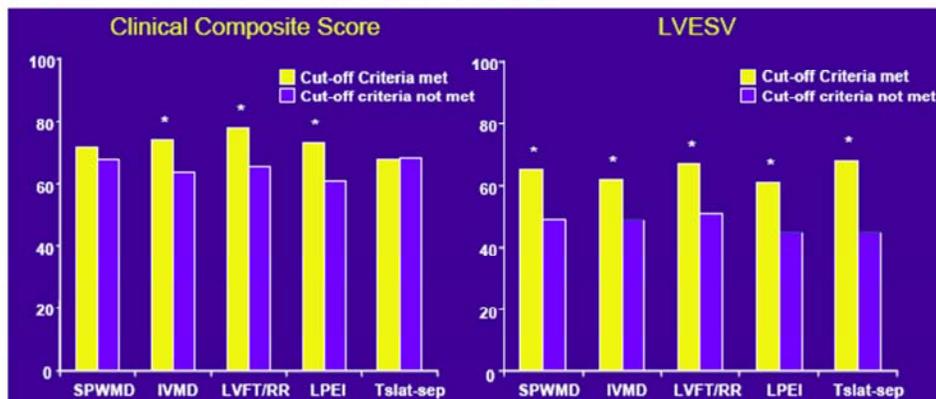
	Estudio PROSPECT: Objetivos
Chung et al. Circulation 2008	

El estudio tuvo como resultado primario un objetivo compuesto clínico y una reducción significativa del remodelado inverso. También se seleccionaron múltiples objetivos secundarios. La idea básica del estudio fue que en aquellos pacientes en quienes la disincronía mecánica se detectó, el puntaje del compuesto clínico y la cantidad de remodelado inverso debía ser mucho mayor que en aquellos pacientes sin disincronía mecánica.



Valor predictivo de mediciones eco de disincronía

La presencia de mediciones únicas de disincronía mecánica agregaron 11-13% de respuesta al puntaje clínico compuesto y 13-23% al volumen sistólico final del VI



Chung et al. Circulation 2008

Contra cualquier expectativa, no hubo parámetros ecocardiográficos que tuvieran un mejor puntaje que cualquier otro. En general la presencia de disincronía mecánica simple sumó poco al objetivo compuesto clínico. Aunque hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de pacientes con remodelado inverso significativo cuando había disincronía mecánica presente, todos los índices tuvieron el mismo desempeño. El estudio cuestionó el valor real de la evaluación ecocardiográfica de la disincronía mecánica en los pacientes con IC candidatos a la TRC.

 **Declaración del consenso de expertos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía: Conclusión**

Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting—A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group Endorsed by the Heart Rhythm Society

John Gorean III, MD, Theodore Abraham, MD, Deborah A. Agler, RDMS, Jerome J. Bass, MD, Genevieve Denicieux, MD, Richard A. Grimm, DO, Randy Martin, MD, Jonathan S. Steinberg, MD, Martin St. John Sutton, MD, and Cheuk-Man Yu, MD, Pittsburgh and Philadelphia, Pennsylvania; Baltimore, Maryland; Cleveland, Ohio; Leiden, The Netherlands; Lyon, France; Atlanta, Georgia; N

APPLICATION OF DYSSYNCHRONY ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE AND REPORTING

Although a number of echocardiographic dyssynchrony methods discussed have suggested superiority to ECG QRS width for predicting response to CRT, evidence from large-scale clinical trials and current practice guidelines do not include an echocardiographic Doppler dyssynchrony study for patient selection.¹³ **Accordingly, this writing group currently does not recommend that patients who meet accepted criteria for CRT should have therapy withheld because of results of an echocardiographic Doppler dyssynchrony study.**¹³

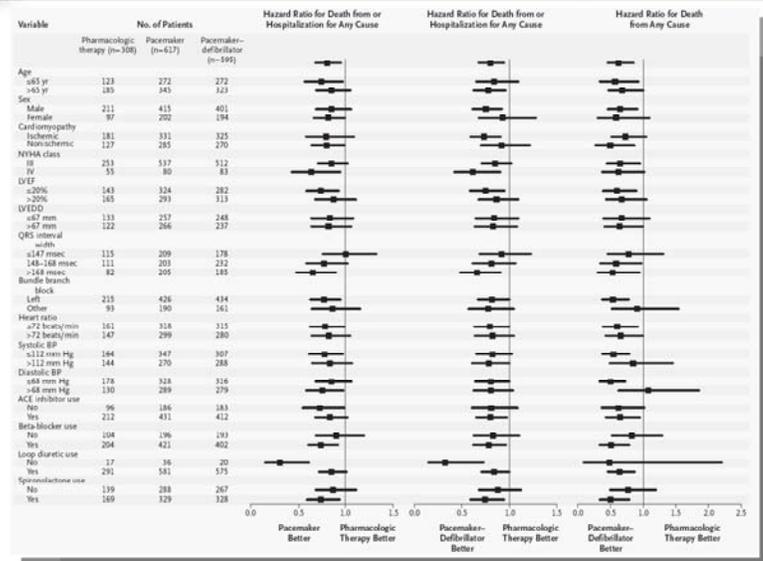


JASE 2008

Por esta razón, la conclusión de un informe reciente del Grupo de Escritura de Disincronía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía indicó que en los pacientes que cumplían con los criterios (ECG) aceptados para la TRC, no se debería demorar la terapia a causa de los resultados de un estudio ecocardiográfico Doppler de disincronía. Este punto de vista es compartido por los miembros del comité de guías que no incluyeron a la disincronía en sus últimas recomendaciones.



Ensayo COMPANION: Todos los subgrupos se beneficiaron igualmente

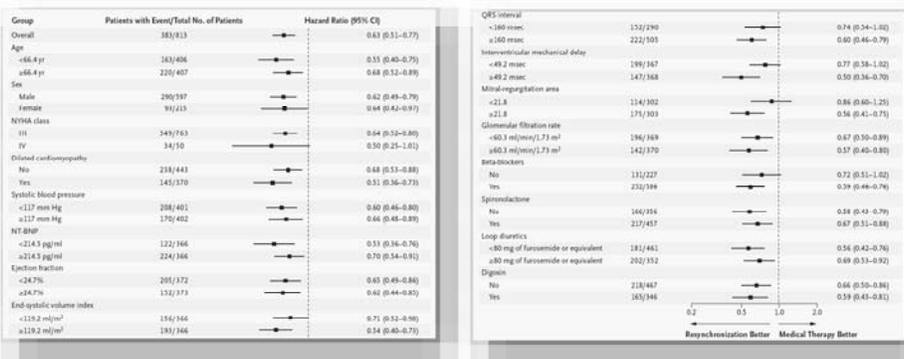


Bristow et al. NEJM 2005

Aunque el estudio COMPANION y



CARE-HF: Todos los subgrupos se beneficiaron igualmente



Cleland et al. NEJM 2005

y el CARE-HF mostraron que todos los subgrupos de estos ensayos randomizados prospectivamente se beneficiaban igualmente con la TRC,



Situaciones específicas

Patients with RBBB

Aged patients

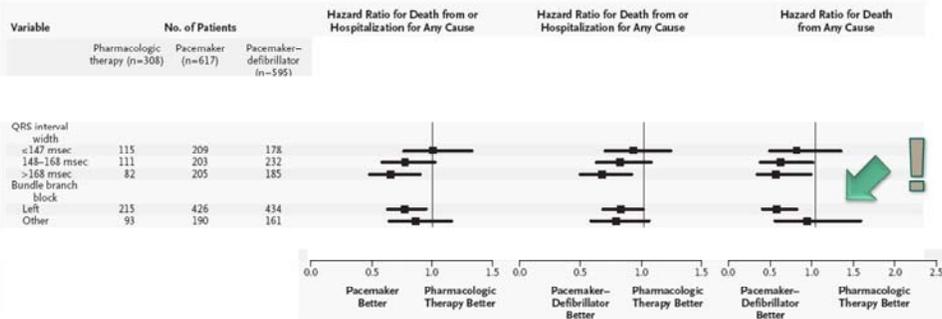
Patients with diabetes

Patients with chronic renal failure

hay algunas situaciones específicas en las que el valor de la TRC aun no resulta claro. Entre las otras, estas cuatro situaciones clínicas presentadas (pacientes con BRD, pacientes ancianos, pacientes con diabetes y pacientes con insuficiencia renal crónica) son probablemente las más comunes e importantes, que merecen más atención.



TRC en pacientes con BRD: Estudio COMPANION



¿La aplicación de TRC es subóptima en estos pacientes?

¿Estos pacientes están más enfermos?

Bristow et al. NEJM 2005

Los pacientes con bloqueo de rama izquierda son el mayor grupo de pacientes generalmente tratados con TRC. Aproximadamente un 20% de los pacientes con IC, candidatos a la TRC muestra complejo QRS de bloqueo de rama derecha. La pregunta era si este último grupo de pacientes se beneficiaría igualmente con la TRC. Los datos recolectados en el estudio COMPANION sugieren que los pacientes con BRD tienden a tener menos beneficios de supervivencia que los pacientes con BRD. Puesto que los pacientes con bloqueo de rama derecha generalmente tienen una secuencia diferente de activación eléctrica, es completamente posible que la TRC “convencional” sea subóptima en estos pacientes. En forma alternativa, estos pacientes pueden estar más enfermos que los pacientes con bloqueo de rama izquierda.

TABLE 1
Clinical and Hemodynamic Data of Patients with Right Bundle Branch Block and Left Bundle Branch Block

		All Patients (100)	Patients with RBBB (6)	Patients with LBBB (94)	P Value
Gender	(M/F)	74/26	5/1	69/25	n.s.
Age	(years)	62 ± 10	65 ± 4	62 ± 11	n.s.
Etiology	(CAD/DCM)	38/62	5/1	33/61	< 0.03
NYHA class	(III/IV)	96/4	4/2	92/2	< 0.001
Ejection fraction	(%)	22 ± 7	17 ± 8	23 ± 7	< 0.05
Peak VO ₂	(ml/kg/min)	13.8 ± 3.6	12.6 ± 4.4	13.9 ± 3.6	n.s.
Rhythm	(SR/AF)	86/14	6/0	80/14	n.s.
Mean heart rate	(bpm)	74 ± 15	89 ± 19	73 ± 14	< 0.009
PR interval	(ms)	189 ± 26	208 ± 25	188 ± 25	n.s.
QRS duration	(ms)	158 ± 22	150 ± 22	158 ± 22	n.s.
LVEDD	(mm)	67 ± 9	67 ± 7	68 ± 9	n.s.
PA systolic pressure	(mmHg)	38 ± 14	50 ± 12	37 ± 14	< 0.04
PCW mean pressure	(mmHg)	12 ± 9	13 ± 6	12 ± 9	n.s.
Pulmonary resistance	(WU)	2.6 ± 1.6	4.7 ± 1.3	2.5 ± 1.6	< 0.007
Left ventricle	(mmHg)				
Systolic pressure		104 ± 20	100 ± 26	104 ± 20	n.s.
Diastolic pressure		11 ± 7	18 ± 5	11 ± 6	< 0.04

Esta hipótesis aparentemente es corroborada por los hallazgos de un ensayo observacional pequeño, no controlado, por Fantoni y cols. Estos autores mostraron que los pacientes con bloqueo de rama derecha presentan coronariopatía severa con más frecuencia, ventrículos derecho e izquierdo más grandes, presiones pulmonares y resistencias más altas, y presión capilar en cuña más alta.



Ensayos randomizados y controlados y Registro (problema de la edad)

	MIRACLE (2002)	COMPANION (2005)	CARE-HF (2005)	Piccini y cols (2008)
Edad	64	66	67	71
Sexo (F)	32%	33%	26%	31%
Raza (B/N/L)	90/No disponible/No disponible	No disponible	No disponible	82/12/3
Diabetes	No disponible	40%	25%	16%
Coronariopatía	50%	55%	67%	57%
FEVI	0,22	0,22	0,25	0,25
QRS	167 ms	160 ms	160 ms	NA

Los pacientes de más edad generalmente están subrepresentados en los ensayos controlados randomizados, pero representan una proporción significativa y creciente de pacientes con IC. Esta diapositiva muestra, por ejemplo, que la edad promedio de los pacientes incluidos en el ensayo MIRACLE, el estudio COMPANION y el estudio CARE-HF es significativamente menor que la edad promedio de los pacientes con IC generalmente internados en los hospitales de los EE.UU.



Comparación del objetivo luego de 6 meses en pacientes jóvenes y ancianos

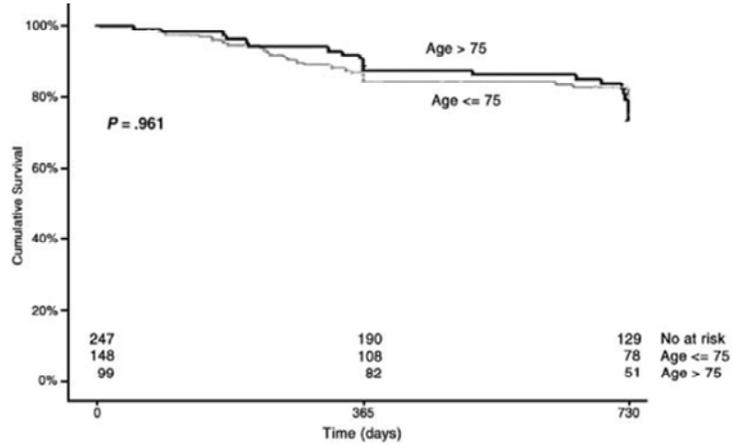
Variable	Age <65			Age 65-75			Age >75		
	CRT ON	CRT OFF	P value	CRT ON	CRT OFF	P value	CRT ON	CRT OFF	P value
NYHA class	-0.84±0.74	-0.48±0.71	<0.001*	-0.78±0.79	-0.49±0.70	0.002*	-0.78±0.71	-0.44±0.74	0.004*
LVEF (%)	5.23±7.84	1.38±6.32	<0.001*	2.98±8.00	0.75±6.75	0.03*	4.03±8.87	0.58±4.76	0.008*
6-min hall walk (m)	57.99±117.56	44.55±119.64	0.33	37.64±120.58	26.45±109.6	0.42	45.76±129.7	30.14±132.55	0.48
MLHFQ score	-21.58±23.17	-12.22±24.20	<0.001*	-15.92±24.4	13.14±23.72	0.35	-16.44±21.08	-11.84±25.99	0.24
Peak VO2 (ml/kg/min)	1.00±3.57	0.29±3.35	0.097	1.33±2.94	0.20±2.80	0.007*	0.40±2.65	0.40±2.93	0.99
Exercise time (sec)	80.57±195.01	22.54±175.01	0.01*	69.67±186.82	-2.98±176.21	0.006*	29.18±152.26	-17.91±198.35	0.20
LVESV (mL)	-42.67±70.28	-7.57±57.08	<0.001*	-22.77±57.93	3.74±53.89	<0.001*	-17.68±56.45	-0.86±41.71	0.06
LVEDV (mL)	-39.73±70.90	-3.27±60.03	<0.001*	-21.93±63.67	5.41±56.13	0.001*	-14.53±64.78	0.30±51.35	0.15
LVESD (mm)	-0.74±0.92	-0.083±0.66	<0.001*	-0.08±0.70	-0.16±0.64	0.55	-0.25±0.81	-0.06±0.64	0.32
LVEDD (mm)	-0.45±0.76	0.0036±0.67	<0.001*	-0.058±0.62	-0.12±0.58	0.59	-0.16±0.62	-0.12±0.54	0.82
QRS duration (msec)	-17.36±31.49	-3.62±34.06	<0.001*	-18.73±37.02	-7.02±31.66	0.007*	-13.79±30.78	-7.58±33.46	0.24

Compared with controls, patients from all three age groups whose CRT was activated had statistically significant improvements in NYHA class and LV ejection fraction. *MNHFQ* minnesota living with heart failure quality of life score, *VO2* oxygen consumption, *LVEDV* left ventricular end diastolic volume, *LVESD* left ventricular end systolic diameter, *LVEDD* left ventricular end diastolic diameter
*P<0.05

Como se muestra en esta diapositiva, aunque hubo una tendencia hacia un menor beneficio en los pacientes mayores de 75 años comparados con los pacientes más jóvenes, aun así hubo una ventaja al tratar pacientes ancianos con TRC.

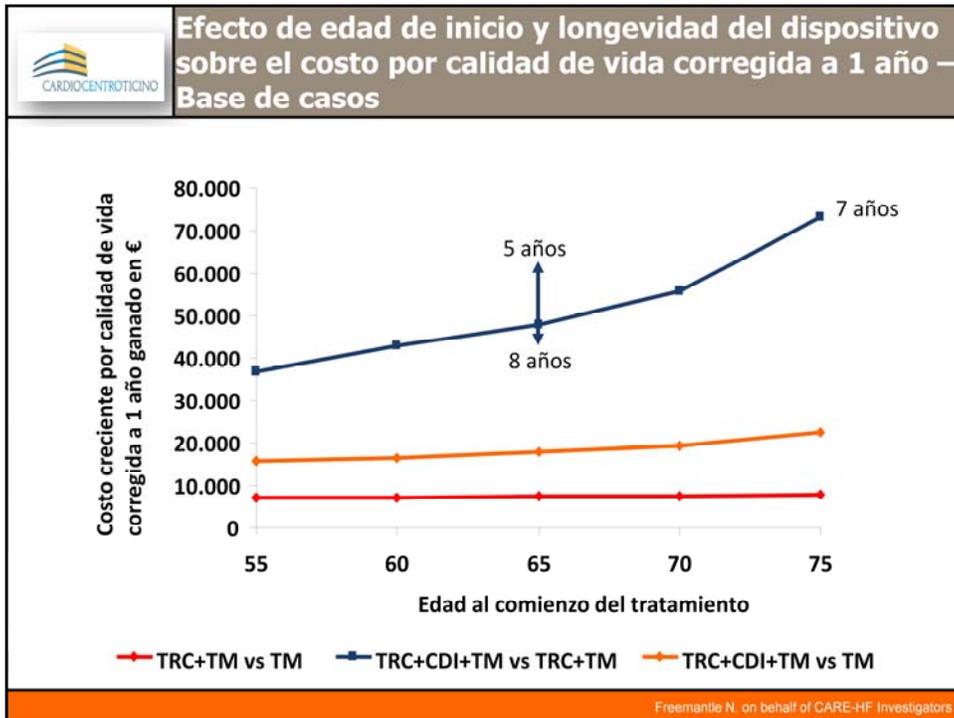


Resultados de pacientes jóvenes y ancianos

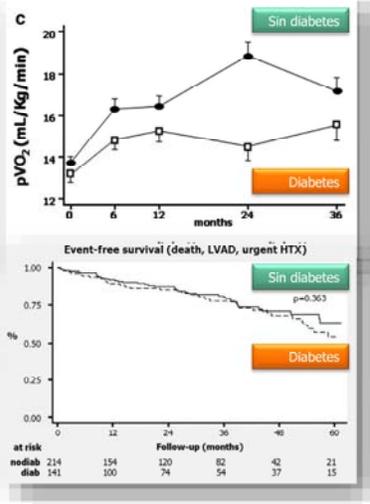
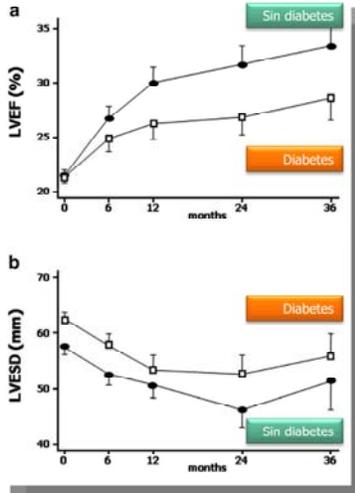


Delnoy et al AHJ 2008

En forma similar, el índice de sobrevida de los pacientes jóvenes y ancianos con TRC, sin embargo parece ser similar.



En cuanto al tipo de dispositivo, debemos observar que el costo creciente por año de calidad de vida ganada, varía significativamente dependiendo de la edad al comienzo del tratamiento y la longevidad del dispositivo. Aunque la TRC-P y la TRC-D tienen un costo creciente muy bajo por la mejora de la calidad de vida corregida a un año, en comparación con la terapia farmacológica óptima, resulta obvio que el uso de TRC-D versus TRC-P se caracteriza por un costo creciente hipotético significativo y nunca probado por mejora en la calidad de vida corregida a un año. Además si el dispositivo tiene una longevidad de 5 años en vez de los 7 años esperados, el costo creciente aumenta significativamente, mientras que incluso si la longevidad del dispositivo aumenta un año, hay una reducción muy pequeña.



Los pacientes con diabetes representan aproximadamente un cuarto de todos los pacientes tratados con TRC. Como se muestra en estos datos, aunque los pacientes con diabetes tuvieron menos remodelado inverso y un menor aumento del consumo máximo de oxígeno, la sobrevida fue llamativamente similar.



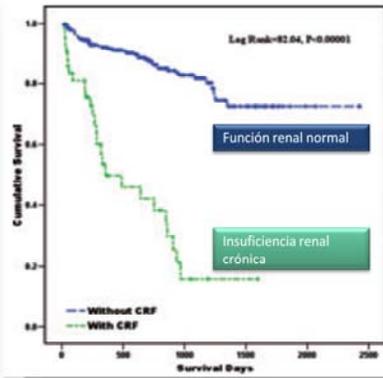
Diabetes y TRC

Outcome	Diabetic patients		Nondiabetic patients		P (interaction between CRT and diabetes)
	Medical therapy	Medication + CRT	Medical therapy	Medication + CRT	
n	101	106	303	303	
End points					
Death from any cause or unplanned hospitalization for a cardiovascular event	64 (63.4)	43 (40.6)	160 (53.0)	116 (38.3)	0.39
Death from any cause or unplanned hospitalization with worsening heart failure	54 (53.5)	35 (33.0)	137 (45.4)	83 (27.4)	0.91
Other serious adverse events					
Myocardial infarction	30 (29.7)	43 (40.6)	100 (33.1)	106 (35.0)	0.24
Stroke, transient ischemic attack	3 (3.0)	3 (2.8)	6 (2.0)	3 (1.0)	0.55

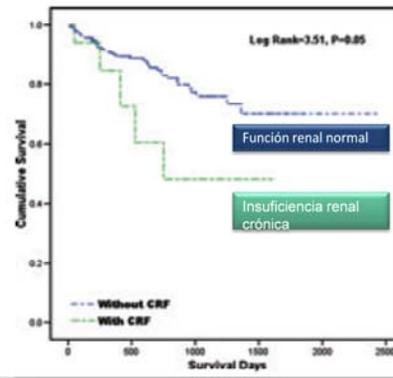
Diabetes Care 2007

En el estudio CARE-HF esta observación fue confirmada por análisis post-hoc. Como se muestra en esta diapositiva, los pacientes diabéticos y no diabéticos con TRC tuvieron una frecuencia similar de muerte por cualquier causa o internación no planificada por evento cardiovascular de agravamiento de la IC.

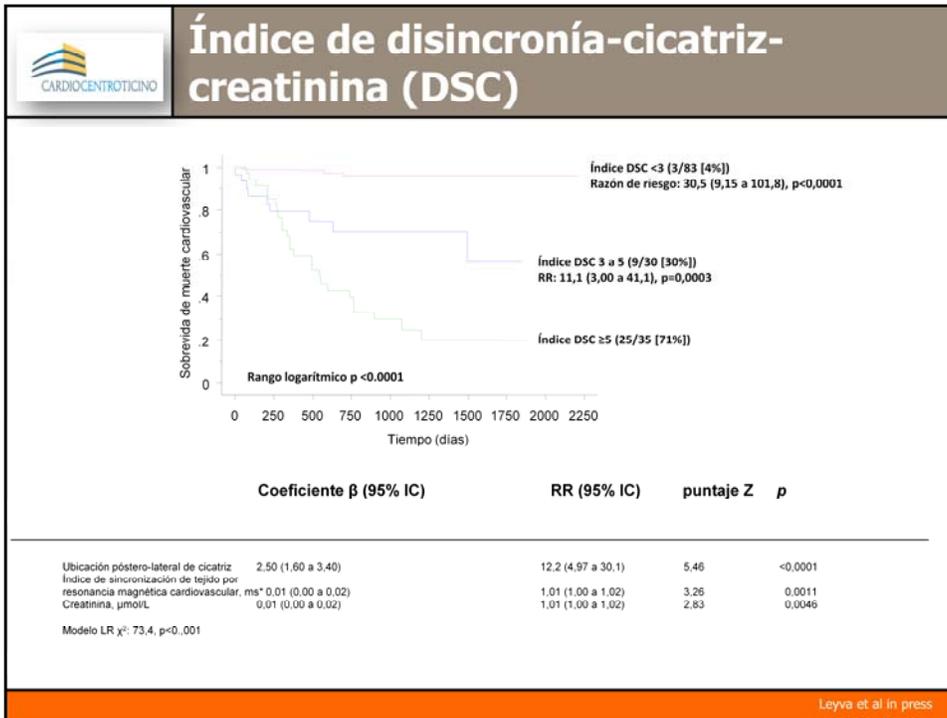
TRC-D con BB y sin BB



TRC-D y BB



Finalmente, la interacción entre la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca en los pacientes con TRC ha recibido poca atención hasta ahora. La mayoría de los datos publicados se inclinan hacia un pronóstico peor para los pacientes con TRC y con insuficiencia renal.



La importancia de la insuficiencia renal además de la presencia de disincronía mecánica evaluada por imagen de resonancia magnética y la presencia de cicatriz pósterolateral en pacientes con TRC, se ha demostrado recientemente. Leyva y cols han creado un puntaje multiparamétrico que incluye varias variables clínicas y de laboratorio. Estos autores mostraron que solamente cada una de estas 3 variables puede impactar significativamente la supervivencia de los pacientes con TRC, la más fuerte siendo la ubicación de la cicatriz pósterolateral. Si estos datos se confirman en el futuro, es muy probable que nuestra indicación actual para la TRC se corrija. Al mismo tiempo, el uso de la TRC en varias poblaciones de pacientes nuevos se está evaluando actualmente y probablemente también la extensión de la indicación a pacientes en clase funcional II en la futura indicación nueva.



Terapia de dispositivo para la IC avanzada: TRC

	ESC/EHRA 2007 Guías sobre estimulación y TRC	ESC/HFA/ESICM 2008 Guías para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica	ACC/AHA/HRS 2008 Marcapasos cardíacos y dispositivos antiarrítmicos
Clase I	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV Tratamiento médico óptimo Dilatación del VI <i>Ritmo sinusal</i>	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV Tratamiento médico óptimo	FEVI ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV ambulatorio Tratamiento médico óptimo <i>Ritmo sinusal</i>
	A (TRC-P) B (TRC-D)	A (TRC-P) B (TRC-D)	A
	Como arriba <i>Clase I para CDI (actualizar o reemplazar)</i>		
	B		
Clase IIa	Como arriba <i>Estimulación permanente (actualizar o reemplazar)</i>		Como arriba <i>Dependencia frecuencia de estimulación ventricular</i>
	C		C
	Como arriba <i>Fibrilación auricular permanente e indicación de ablación de unión AV</i>		Como arriba <i>Fibrilación auricular</i>
	C		B

Vardas et al. EHJ 2007

Dickstein et al. EHJ 2008

Epstein et al. Circulation 2008

Hasta ese punto, sin embargo, debemos continuar usando y consolidando las guías actuales disponibles. Como se muestra en mi presentación, actualmente no hay contraindicación para tratar pacientes ancianos, con multimorbilidad (diabetes, insuficiencia renal, etc.) con TRC. En algunas raras circunstancias, no obstante, es posible desviarse de estas recomendaciones. Ésta siempre es una decisión clínica que debe sin embargo compartirse con el paciente y su familia.