

Resincronización cardíaca: Indicaciones futuras

Jonathan S. Steinberg, MD
Jefe, División de Cardiología
Director Académico, Al-Sabah Arrhythmia Institute
Profesor de Medicina
Hospitales St. Luke's y Roosevelt
Columbia University College of Physicians & Surgeons
New York, NY

Indicaciones de la FDA 2009

- Para la TRC
 - Clase funcional NYHA III o IV
 - Régimen médico estable y optimizado
 - FEVI \leq 35%
 - Duración QRS \geq 130 ms
 - Ritmo sinusal normal
- Para la TRC-D
 - Indicaciones de TRC, más
 - Duración QRS \geq 120 ms
 - Indicación aceptada de CDI (prevención primaria o secundaria)

No se indica, 2009

- Duración QRS normal (es decir < 120 ms), incluso si hay disincronía demostrada por Doppler tisular
- Insuficiencia cardíaca diastólica (con función sistólica normal)
- Insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA I o II (a pesar de todos los otros criterios de TRC)
- La TRC como un sustituto de rutina para la estimulación estándar del VD e indicaciones convencionales para la bradicardia

Asomándose al futuro

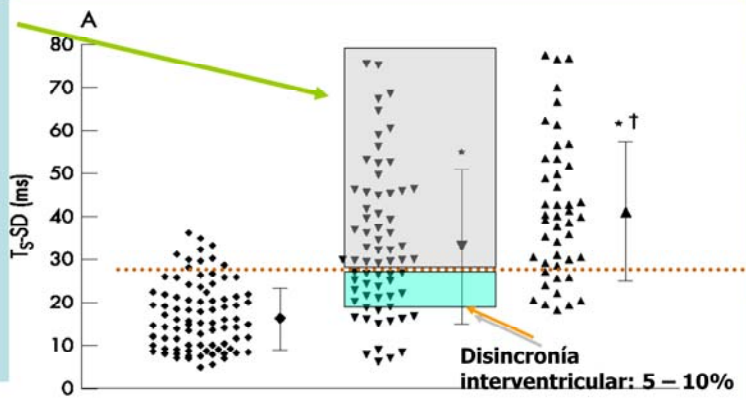
- TRC para el QRS estrecho
- TRC para insuficiencia cardíaca clase NYHA I-II
- Fibrilación auricular y ablación del nodo AV
- TRC para indicaciones rutinarias para la bradicardia

¿Pueden los pacientes con QRS estrecho beneficiarse con la TRC de manera similar a los pacientes con QRS ancho?

Disincronía mecánica con duración de QRS estrecho

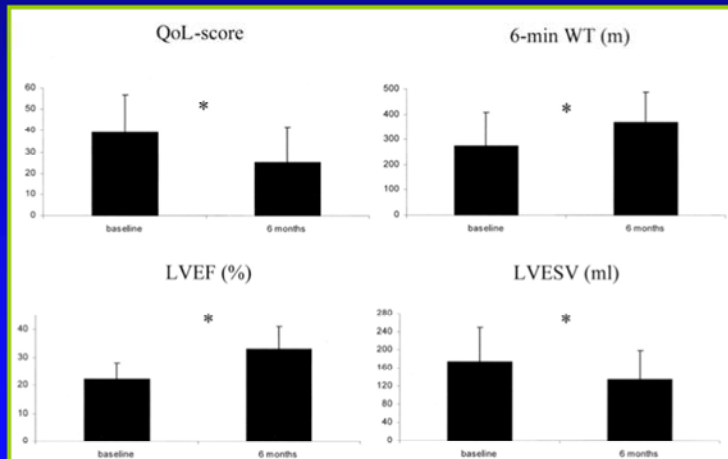
Normal <120 ms >120 ms

El 46% de los pacientes con QRS estrecho; menos que con el QRS ancho pero una minoría sustancial



CM Yu et al. Heart 2003

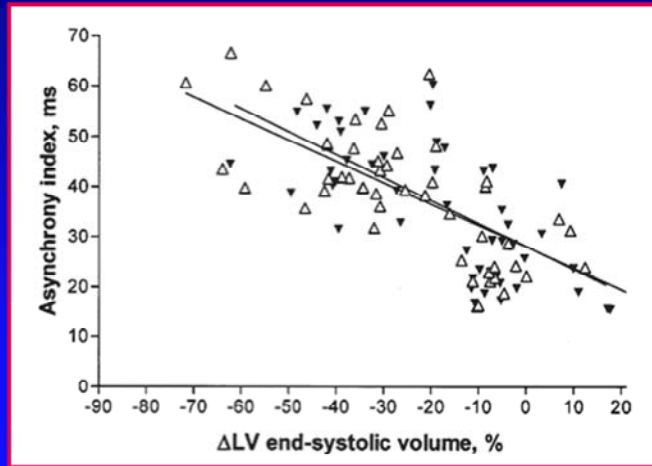
Resultados favorables preliminares en pacientes con QRS estrecho



Retardo septal-lateral > 85 ms requeridos

eker et al, JACC 2006

El remodelado inverso depende de la disincronía en los pacientes con QRS estrecho y ancho



Desviación est. > 65 ms requeridos et al, JACC 2006

Resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y QRS estrecho (RethinQ)

- El único ensayo clínico randomizado que compara CDI y la TRC-D; 156 pacientes con NYHA clase III
- Criterios eco de disincronía necesarios para la elegibilidad
- Objetivo primario (consumo máximo de O₂) no diferente a los 6 meses (p = 0,63)
- Objetivos secundarios no diferentes en gran medida
 - Cambio de calidad de vida, caminata de 6 min
 - Cambio en la FEy, VDF, VSF y RM en eco (remodelado inverso)
- Más pacientes con TRC-D aumentaron ≥1 clase NYHA (54% vs 29%; p = 0,006)
- Menos pacientes requirieron tratamiento IV para IC (16% vs 22%; p = no se menciona) en el grupo con TRC-D

Beshai et al, NEJM 2007

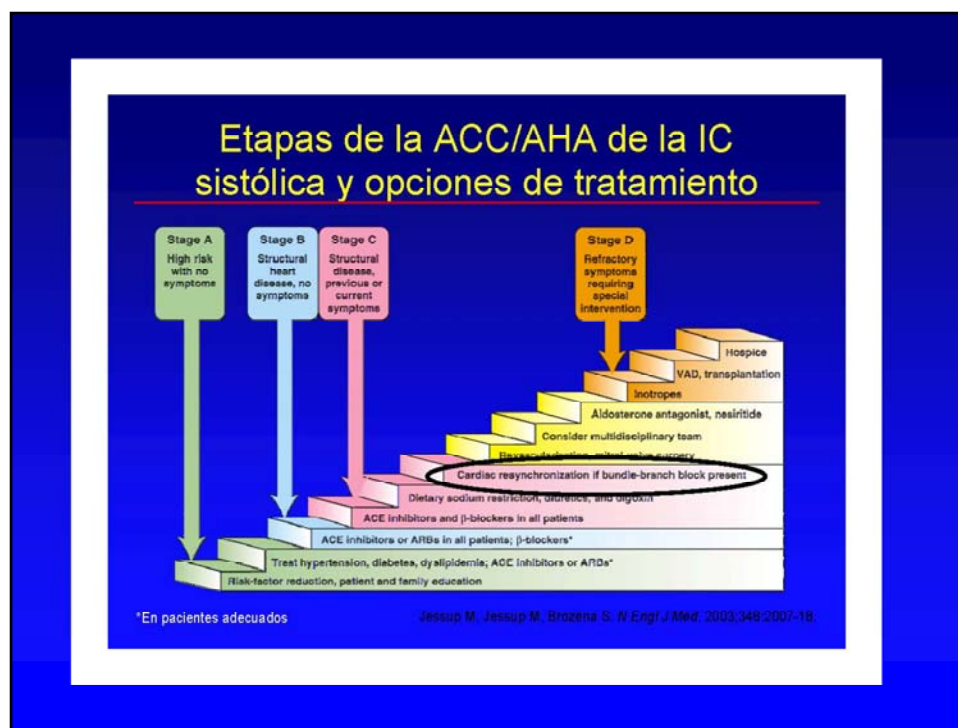
¿Alguna esperanza para el QRS estrecho en base al RethinQ?

- El ensayo puede no haber tenido los recursos suficientes para los objetivos primarios y secundarios importantes
- Un objetivo primario diferente podría haber sido más relevante
- Un estudio con una mayor duración probablemente sea importante
- Los criterios del eco no son específicos
- Los objetivos secundarios seleccionados fueron positivos

Ensayo clínico relevante

- Echo-CRT: TRC vs tratamiento convencional; internación por IC o mortalidad
 - QRS estrecho, disincronía basada en eco, FEVI \leq 35%, clase NYHA III-IV
 - N = 1258

¿La implementación de la estimulación BiV en la etapa inicial de la IC en pacientes con disfunción severa del VI evita la progresión a IC manifiesta?



Las guías actuales de la ACC/AHA para la IC crónica, enfatizan que cada etapa de la IC se asocia con opciones únicas de tratamiento.^{1,2} Etapa A: El tratamiento debe incluir la reducción de factores de riesgo y la educación de la familia y el paciente. Debe enfocarse la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, y se recomiendan también los inhibidores ECA y BRA en los pacientes adecuados.

Etapa B: Se recomiendan los inhibidores ECA o BRA en todos los pacientes; los B-bloqueantes se recomiendan en los pacientes adecuados.

Etapa C: Todos los pacientes deben recibir inhibidores ECA y B-bloqueantes. Otros tratamientos pueden incluir la restricción de sodio en la dieta, diuréticos y digoxina. Otras opciones en pacientes adecuados, incluyen la resincronización cardíaca (si hay bloqueo de rama presente), revascularización y cirugía de la válvula mitral, y antagonistas de aldosterona y nesiritida. Un enfoque por un equipo multidisciplinario puede ser útil.

Etapa D: Los síntomas refractarios requieren intervenciones especiales, que pueden incluir inotrópicos, dispositivos de asistencia ventricular, trasplante cardíaco e internación hospitalaria.

Justificación para investigar la prevención de la progresión de la IC con TRC

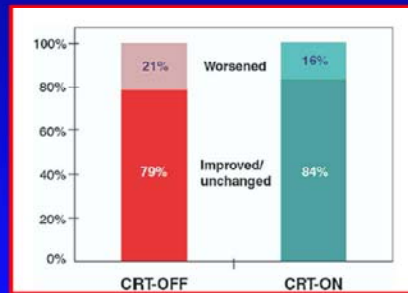
- En el estudio MADIT II de pacientes con FEy < 30% e insuficiencia cardíaca clase I-II, el 30% desarrolló insuficiencia cardíaca nueva o agravamiento en 21 meses.
- En el estudio CONTAK CD de 263 pacientes con insuficiencia cardíaca clase I-II tratados con TRC, hubo mejora en las dimensiones del VI, pero no en los síntomas o la capacidad de realizar ejercicios en 6 meses.
- En el estudio MIRACLE II de 186 pacientes con insuficiencia cardíaca clase II tratados con TRC, hubo una mejora en las dimensiones del VI y la FEy, pero no hubo cambios en la caminata de 6 min o la calidad de vida en 6 meses.

REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (Estudio REVERSE)

- Objetivo: determinar los efectos de la TRC sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática o levemente sintomática y disincronía ventricular
- Ensayo clínico randomizado doble ciego, controlado en forma paralela
- 610 pacientes randomizados

Linde et al, JACC 2008

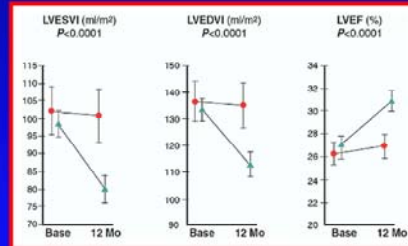
Objetivo primario del REVERSE



- La TRC fue ligeramente más efectiva que el control en la reducción de la posibilidad de agravamiento de la IC, pero fue estadísticamente no significativo ($p=0,10$) a 1 año

Linde et al, JACC 2008

Hallazgos esperanzadores en el REVERSE



- Remodelado inverso prominente se observó en el grupo con TRC
- Sin embargo, no hubo mejoras en los hallazgos funcionales e índices de muerte
- Hubo una reducción en las internaciones por IC en alrededor de un 50% en el grupo con TRC

Ensayos clínicos relevantes: Resultados disponibles en 1-2 años

- MADIT-CRT: TRC-D vs CDI; mortalidad por todas las causas o IC

- Miocardiopatía isquémica y FEy \leq 30%, QRS \geq 130 ms, NYHA I-II
- Miocardiopatía no isquémica y FEy \leq 30%, QRS \geq 130 ms, NYHA II
- N = 1820

- RAFT: TRC-D vs CDI; mortalidad por todas las causas o IC

- Miocardiopatía y FEy \leq 30%, QRS \geq 120 ms, NYHA II
- N = 1800

¿Todos los pacientes con FA
que califican para la TRC,
deben recibir ablación de la
unión AV?

Fibrilación auricular crónica

- Solamente 1 ensayo clínico randomizado de TRC (MUSTIC-AF) que involucró a 48 pacientes
- Ensayo PAVE de ablación de la unión AV más estimulación del VD vs. BiV
- Varios impedimentos inherentes a una TRC efectiva consistentemente

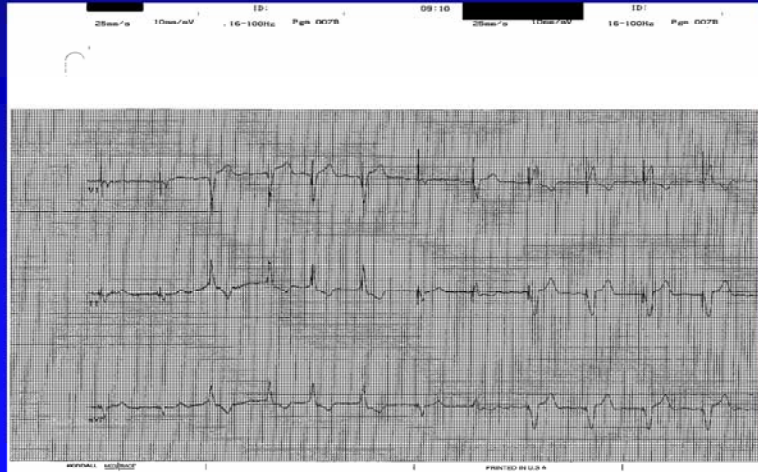
TRC en la IC y la FA: MUSTIC - AF

- N = 59
- IC Clase III, FEVI < 35%
- FA crónica y frecuencia ventricular "lenta"
- Diseño randomizado cruzado a 6 meses: estimulación del VD vs. BiV; 1º objetivo = caminata de 6 min
- Solamente 39 pts completaron el estudio
- No hubo diferencias en la caminata de 6 min: 341 m vs. 359 m, respectivamente y sin diferencias en la calidad de vida
- Más pacientes prefirieron la estimulación BiV

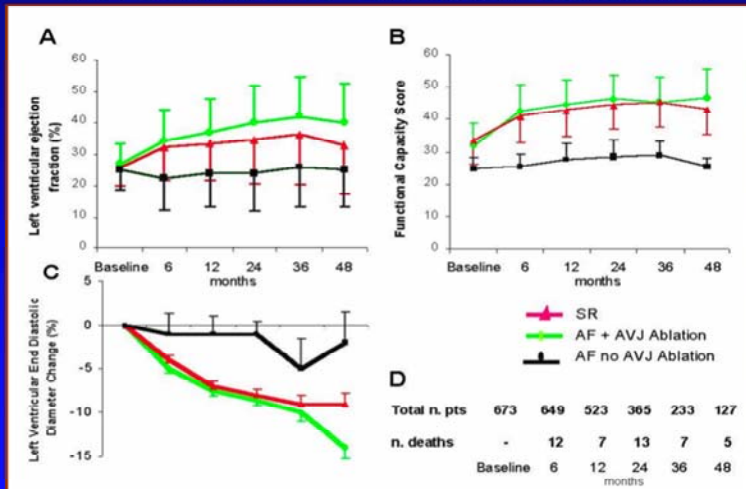
Desafíos para lograr una captura BiV consistente en pacientes con FA

- Frecuencia cardíaca intrínseca más alta que necesita una frecuencia de estimulación programada más alta
- Latidos de fusión frecuentes
- Latidos de pseudo fusión frecuentes
- Evaluación imprecisa de captura BiV por los contadores del dispositivo

Ejemplo de estimulación BiV problemática



TRC usada en la FA: Resultados de estudio observacional



Cortesía de Gasparini y cols

TRC usada en la FA: Resultados de estudio observacional

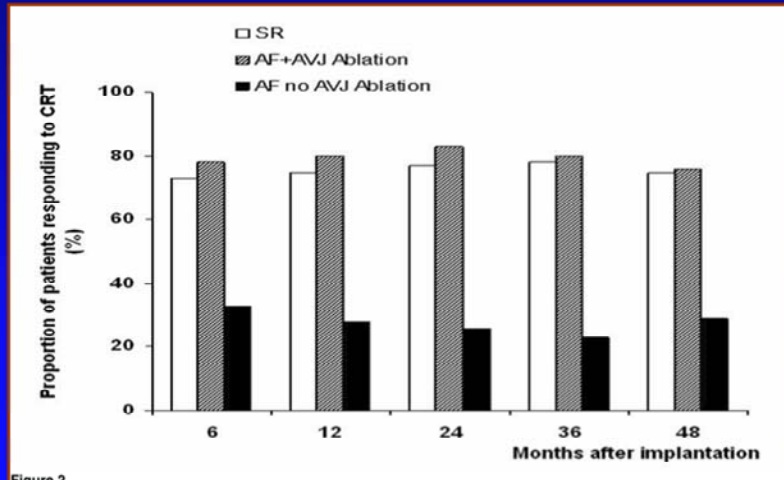
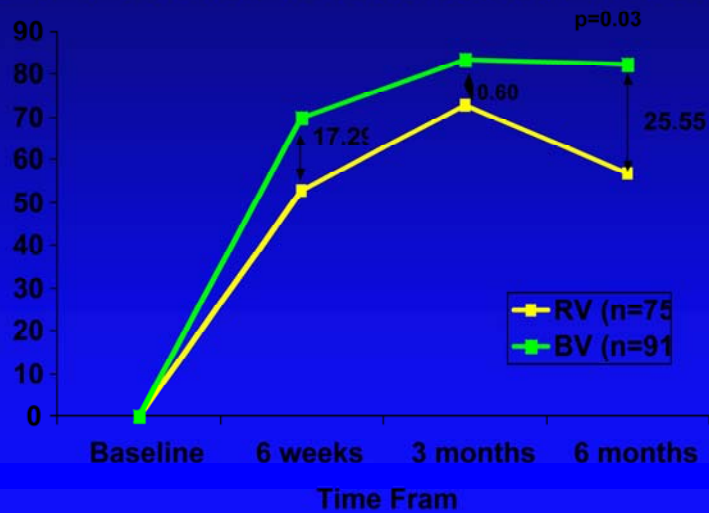


Figure 2

Cortesía de Gasparini et al

PAVE: Prueba de caminata de 6 min

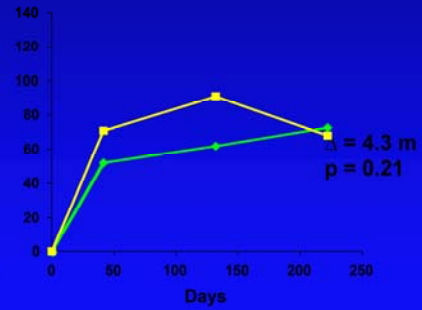
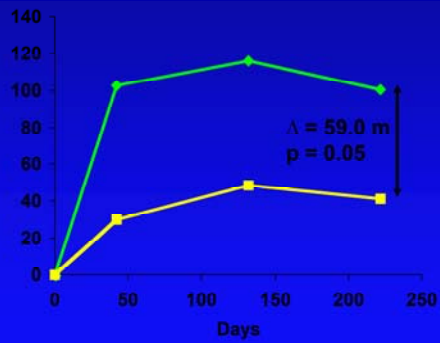


Creo que vale la pena indicar que la diferencia entre grupos se profundiza luego de 6 meses de estimulación, porque el grupo con estimulación del VD empeora, mientras que el grupo con estimulación BiV mantiene la mejora (en vez de porque el grupo BiV mejore más mientras que el grupo VD sigue igual). Esto es consistente con las observaciones del DAVID.

PAVE: Resultados de caminata de 6 min en relación con la FEVI

FEVI \leq 35%

FEVI $>$ 35%



BV (N = 23)
RV (N = 26)

BV (N = 68)
RV (N = 48)

¿Puede el Holter de 12 derivaciones predecir la respuesta a la TRC en pacientes con FA permanente y aparente control de frecuencia?

- Los pacientes recibieron instrucciones de usar el Holter de 12 derivaciones por 24 horas
- Se usó el software de análisis de coincidencia de patrones para registrar porcentajes de fusión, seudo fusión y captura completa de latidos



Intrínseco



Latido
estimulado



Latido de
fusión



Latido de seudo fusión

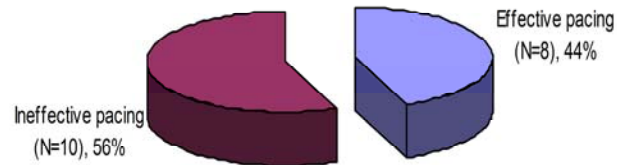
Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

Definiciones de objetivos

- Estimulación efectiva
 - > 90% de captura completa de latidos según los identificó el programa de análisis de Holter
- Estimulación no efectiva
 - < 90% de captura completa de latidos según los identificó el programa de análisis de Holter
 - Un desglosamiento mayor en base al patrón de estimulación no efectiva, por ej. latidos de fusión o seudo fusión, u otros

Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

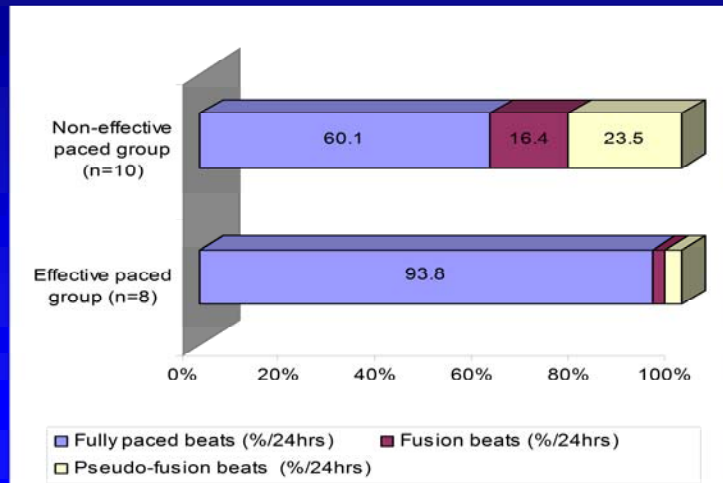
Análisis de datos del Holter



Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

Luego de un análisis cuidadoso y formal del Holter con el algoritmo de coincidencia de patrones descrito antes, los resultados indican que solamente 8 pacientes, o el 44%, mostraron evidencias de estimulación efectiva. Los 10 pacientes restantes, que representan el 56%, tuvieron estimulación no efectiva. Por favor recordar que los contadores de estimulación BiV siempre demostraron más del 90% de captura y este hallazgo indica que muchos pacientes tuvieron una cantidad sustancial de latidos con captura incompleta.

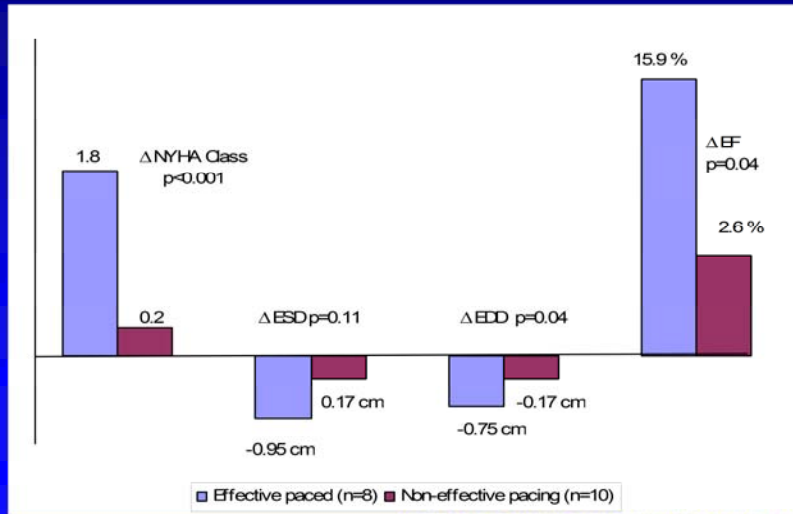
Resultados del Holter: Comparación de grupos de estimulación



Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

En esta diapositiva, hemos detallado el análisis del Holter en cada grupo. El grupo con estimulación efectiva tuvo un 93,8% de latidos completos estimulados con captura completa. En el grupo con estimulación no efectiva, solamente el 60% de los latidos tuvieron una captura completa. Cerca del 40% de la estimulación no fue efectiva por una combinación de latidos de fusión y seudo fusión.

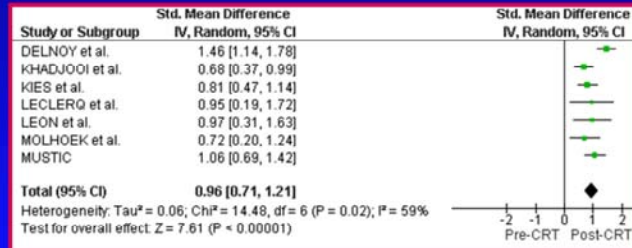
Estimulación efectiva y resultados



Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

En los 12 meses de seguimiento, no todos los pacientes mostraron una respuesta clínica. La comparación de grupos con estimulación efectiva y no efectiva mostró que solamente el grupo con estimulación efectiva tuvo una mejora significativa de la clase NYHA. En forma similar, solamente el grupo con estimulación efectiva exhibió una disminución en el diámetro sistólico final y el diámetro diastólico final, y una mejora marcada en la fracción de eyección.

Nuestro meta-análisis indica que los pacientes con FA se benefician con la TRC



Uso de TRC en pacientes con FA

- Más difícil que para los pacientes con ritmo sinusal
- Los beneficios con el tiempo pueden ser similares a los observados para los pacientes con ritmo sinusal normal, pero más difíciles de lograr y menos consistentes
- La importancia de la ablación de la unión AV para facilitar la respuesta, es provocativa pero no se comprobó aun

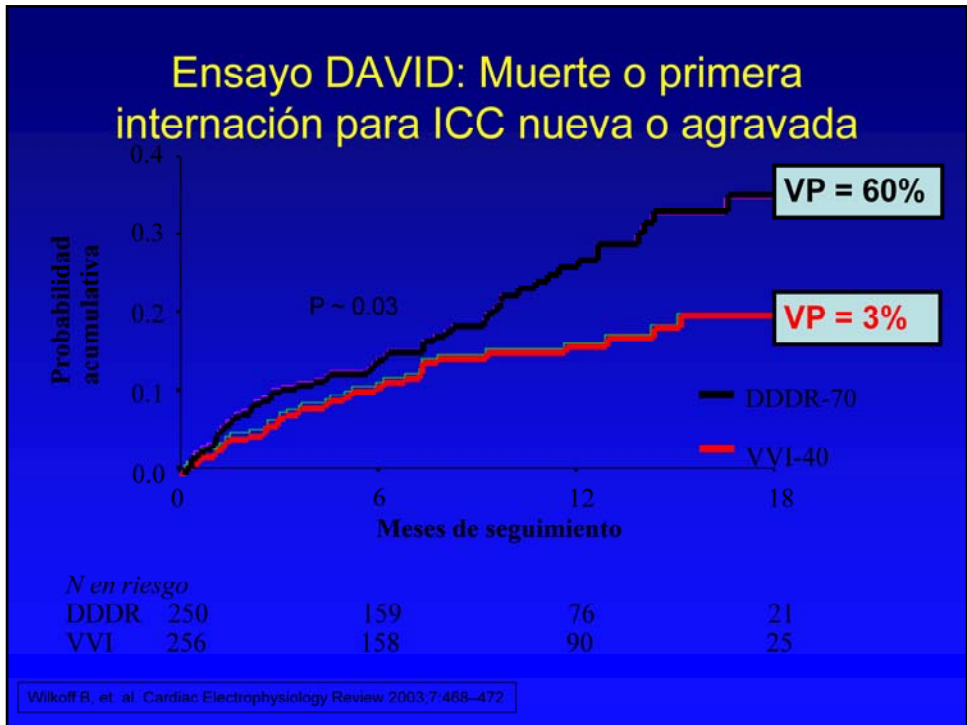
Ensayo clínico relevante

- AVERT-AF: unión AV+TRC vs. tratamiento méd;
duración de prueba de esfuerzo
 - FA permanente, indicación de CDI, FEVI \leq 35%, NYHA II-III, tratamiento médico máximo para la FA y la IC

¿La estimulación BiV debería reemplazar a la estimulación del VD como la configuración de rutina en todos o la mayoría de los pacientes que requerirán estimulación ventricular principalmente?

Resumen de efectos deletéreos de la estimulación del ápice del VD

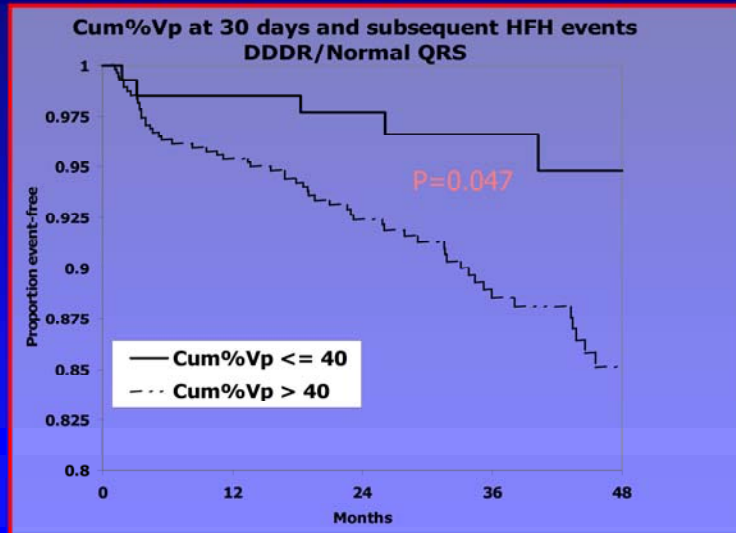
- Retardo de conducción intraventricular
- Disincronía mecánica y eléctrica del VI
- Remodelado del VI
- Histopatología miocárdica anormal
- Disfunción sistólica del VI
- Insuficiencia cardíaca congestiva expresa
- Defectos de perfusión miocárdica
- Regurgitación mitral
- Fibrilación auricular aumentada
- Dilatación del VI
- Promoción de arritmias ventriculares
- Activación del sistema nervioso simpático



En el ensayo DAVID, VVI (modo de estimulación de respaldo ventricular) produjo menos del 3% de estimulación ventricular y sin estimulación auricular; mientras que la estimulación bicameral produjo alrededor de un 60% de latidos estimulados auriculares y ventriculares. El valor de p de 0,03 se corrigió según el monitoreo secuencial.

Wilkoff B, et. al. Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:468-472

Subestudio MOST: Modo DDDR

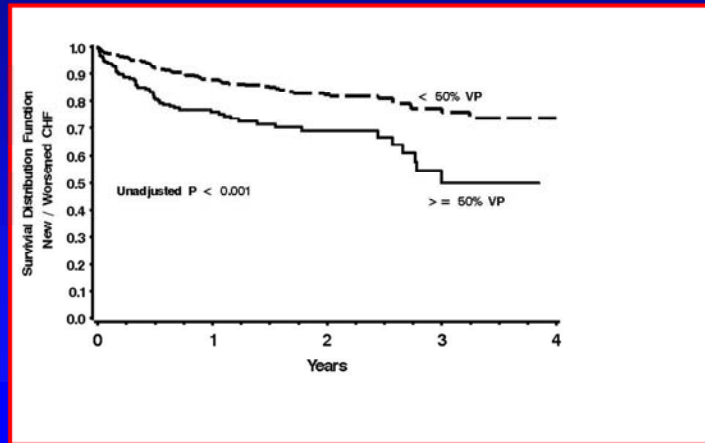


Sweeney et al. Circulation 2003

Ésta es una representación gráfica del efecto del porcentaje acumulativo de estimulación ventricular en el modo DDDR sobre la incidencia posterior de internación por IC. El análisis mostró que el porcentaje acumulativo de estimulación ventricular a los 30 días se correlacionó bien con el porcentaje acumulativo de estimulación ventricular durante el seguimiento. Este gráfico muestra el tiempo hasta la internación por IC luego de 30 días, por grupos de porcentaje acumulativo de estimulación ventricular usando cortes binarios aplicados al valor de 30 días para los pacientes con duración QRS normal.

El gráfico muestra una incidencia precoz, sostenida y en aumento de internación por insuficiencia cardíaca entre los pacientes DDDR con porcentaje acumulativo de estimulación ventricular >40% en comparación con <40%.

Relación de estimulación ventricular con el resultado de IC nueva/agravada

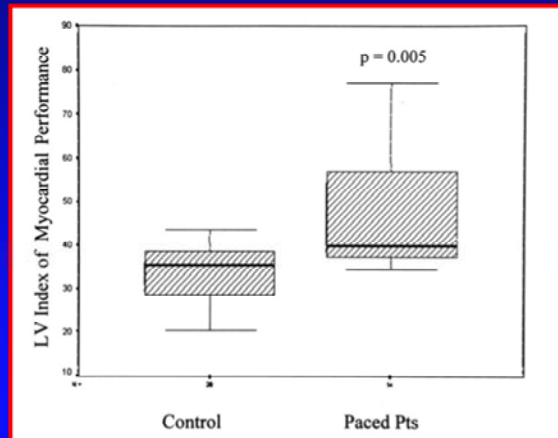


Steinberg et al, JCE 2005

La siguiente serie de diapositivas serán gráficos de sobrevida de Kaplan-Meier que comparan el resultado del cuartil superior de los pacientes que siempre fueron estimulados, mostrado como la línea de puntos, con los otros 3 cuartiles combinados, mostrado como una línea negra completa. Hallamos que estos 3 cuartiles inferiores tuvieron resultados similares.

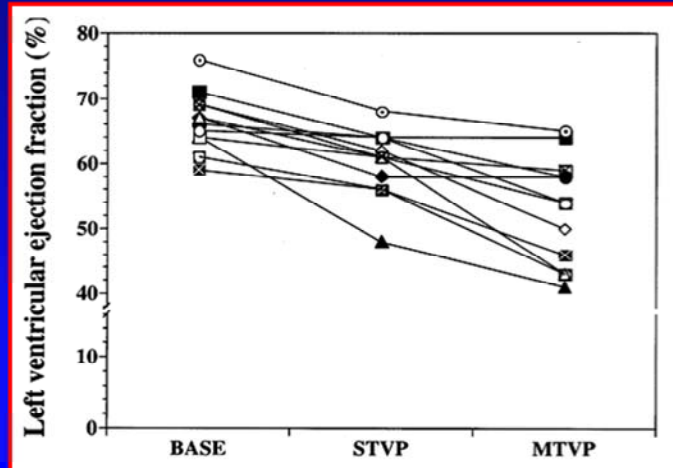
Aquí se muestra el resultado de insuficiencia cardíaca nueva o agravada; el 4º cuartil tuvo un resultado significativamente peor y una mayor probabilidad de presentación de IC en todo el seguimiento. El valor p no corregido fue 0,031.

Efecto deletéreo a largo plazo sobre el desempeño del VI



Tantengco et al, JACC 2001

Disminución de función ventricular normal con estimulación del VD



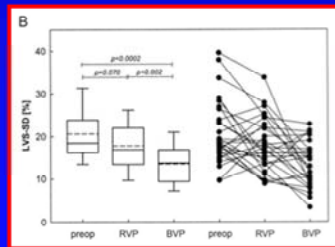
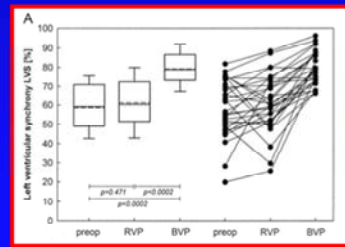
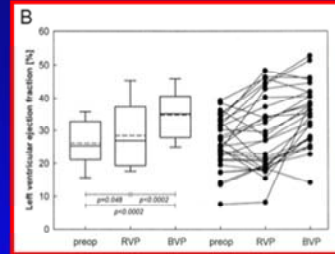
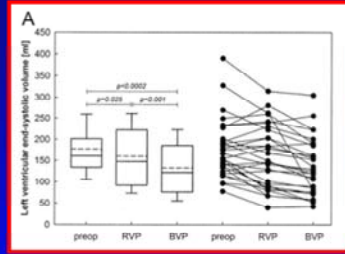
Nahlawi et al, JACC 2004

Ensayo OPSITE

- Comparación cruzada de estimulación del VD con BiV en 41 pacientes con FA luego de ablación de la unión AV
- Sin diferencias entre la estimulación del VD y BiV en
 - Clase NYHA
 - Puntaje de calidad de vida
 - Distancia de caminata de 6 min
 - Fracción de eyección
 - Volumen del VI

Brignole et al, Eur Heart J 2005

Ensayo HOBIPACE: Comparación de estimulación del VD y BiV en pacientes con disfunción del VI



Kindermann et al, JACC 2006

Ensayo clínico relevante

- BLOCK-HF: TRC (D) vs estimulación por minuto (CDI); IC compuesto
 - Bloqueo cardíaco que requiere estimulación por minuto
 - FEy \leq 50%, clase NYHA I-III