

DURACIÓN Y MORFOLOGÍA DEL QRS COMO PREDICTORES DE RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

QRS DURATION AND MORPHOLOGY AS PREDICTORS OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY RESPONSE

MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ¹

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología altamente prevalente y en creciente aumento. En estadios avanzados su manejo resulta complejo, siendo frecuentemente insuficiente el tratamiento farmacológico.

Aproximadamente entre el 15 y el 30% de los pacientes con IC en contexto de una miocardiopatía dilatada presentan retraso de la conducción intraventricular. Con el objetivo de mejorar parámetros clínicos y hemodinámicos, surgió la indicación de la estimulación aurículoventricular.

Pese a que el tema ha sido ampliamente estudiado, hay evidencia de que un 30% de los pacientes a los que se les implanta un dispositivo no responderán a la terapia de resincronización cardíaca (TRC). Debido a los costos de esta terapéutica y a los riesgos que conlleva un procedimiento invasivo, resulta importante identificar a los mejores candidatos.

El electrocardiograma es un método económico y de fácil acceso que nos permite evaluar la disincronía eléctrica mediante el ensanchamiento del QRS. Numerosos estudios evidenciaron el beneficio de la TRC a mayor duración del QRS. Sin embargo, análisis ulteriores han sugerido que existiría una relación no lineal entre la prolongación del QRS y la magnitud de la respuesta a la TRC.

Debido a que los segmentos con retraso en la activación ventricular pueden ser marcadamente diferentes, también se han realizado diversos análisis sobre la morfología del QRS y su importancia a la hora de indicar TRC. Esto llevó a comprobar que pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI) se beneficiarían más que los pacientes sin BRI, observándose, incluso, una tendencia al perjuicio en estos últimos con el implante del dispositivo.

Si bien son muchos los interrogantes, parece evidente que limitar la identificación de trastornos de conducción intraventricular a parámetros electrocardiográficos sería un reduccionismo extremo. Probablemente, en años venideros las nuevas técnicas de imágenes ocuparán un mayor lugar a la hora de identificar a los mejores candidatos a recibir TRC.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, terapia de resincronización cardíaca, electrocardiografía, bloqueo de rama.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a highly prevalent and increasing pathology. In advanced stages its management is complex, with drug treatment often being inadequate.

Approximately 15-30% of patients with HF in a scenario of dilated cardiomyopathy have intraventricular conduction delay. In order to improve haemodynamic and clinical parameters, the indication of atrio-ventricular stimulation emerged.

Although the issue has been extensively studied, there is evidence that 30% of patients who are implanted with a device do not respond to cardiac resynchronization therapy (CRT). Due to the costs of this treatment and the risks of an invasive procedure, it is important to identify the best candidates.

The electrocardiogram is an affordable and easily accessible method that allows us to evaluate electrical dyssynchrony by widening of the QRS. Numerous studies have demonstrated the benefit of CRT with an increased QRS duration. However, further analyses have suggested that there would be a nonlinear relationship between QRS prolongation and the magnitude of the response to CRT.

Because the segments with delayed ventricular activation can be markedly different, several analyses on QRS morphology and its importance in indicating TRC have been conducted. This led to the verification that patients with left bundle branch block (LBBB) benefit more than patients without LBBB, and even a damaging tendency was observed in the latter.

While there are many questions, it seems clear that limiting the identification of intraventricular conduction disorders to electrocardiographic parameters would be an extreme reductionism. Probably in the coming years new imaging techniques will occupy a higher place when identifying the best candidates for CRT.

Keywords: heart failure, cardiac resynchronization therapy, electrocardiography, bundle-branch block.

REVISTA CONAREC 2017;33(139):86-95 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado en las últimas décadas debido a su creciente prevalencia y a los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad. Por un lado, el aumento etario de la población y la mayor supervivencia de las cardiopatías en general, y de la cardiopatía isquémica en particular, son las causas del aumento en la prevalencia

de la IC. Por otro lado, en nuestro medio, aún persisten enfermedades como la miocardiopatía chagásica, valvulopatías reumáticas y cardiopatías congénitas no resueltas¹.

La prevalencia de la IC en la población es de 1% en los hombres y mujeres menores de 65 años, y del 40% en los hombres y 30% en las mujeres mayores de 65 años, de los cuales aproximadamente un 5-10% sufren estadios avanzados².

Hasta un 20-30% de los pacientes se vuelven a internar en un plazo de 6 meses después de una internación por IC, siendo esta la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. Es una enfermedad de alta mortalidad, con un rango de 26% a 75% a los cinco años. En los pacientes con IC avanzada, la mortalidad global al año es de alrededor de 30-35%. La muerte súbita es responsable del 30-50% de todas las muertes³.

Con el objetivo de disminuir la elevada mortalidad de pacientes en estadios avanzados, en los últimos años surgió la indicación de es-

1. Residente de Cardiología. Hospital El Cruce. Buenos Aires, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dra. María José Martínez | Azopardo 765 9° 4°; C1107ADK CABA, Rep. Argentina | majosemartinez84@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 24/10/2016 | Aceptado: 20/12/2016

estimulación auriculobiventricular en el subgrupo de pacientes IC sintomática, fracción de eyección deteriorada, QRS ancho y bloqueo de rama izquierda (BRI)⁴. La determinación del valor del ancho del QRS es importante ya que indica la probabilidad de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca (TRC).

El objetivo de esta monografía consiste en realizar una revisión narrativa de la evidencia existente sobre el ancho del QRS y su morfología como predictores de respuesta exitosa a la TRC.

DESARROLLO

Aproximadamente entre el 15-30% de los pacientes con IC en contexto de una miocardiopatía dilatada presentan retraso de la conducción intraventricular⁵⁻⁶, lo que se expresa en el electrocardiograma (ECG) con un QRS ancho. La combinación de un incremento del intervalo PR y una mayor duración del QRS es un marcador de alto riesgo⁷. Estos trastornos conducen a disincronía de la activación auricular, septal y de la pared libre ventricular.

La disincronía eléctrica está representada por el ensanchamiento del QRS, la disincronía mecánica se evidencia mediante estudios de imágenes, principalmente el ecocardiograma. El problema de intentar unificar estos dos puntos radica en que no existe una relación lineal entre la presencia de disincronía eléctrica y mecánica, existiendo un 30% de los pacientes con QRS ancho que no presentan disincronía mecánica por estudio de imágenes.

La disincronía mecánica es un fenómeno complejo que se puede dar en distintos niveles: auriculoventricular, intraventricular e interventricular.

- El retraso en la **conducción auriculoventricular** produce demora de la contracción sistólica con pérdida de la fase de llenado rápido ventricular. Conlleva también a un aumento de las presiones del ventrículo durante la diástole resultando en insuficiencia mitral telediastólica.
- El retraso en la **conducción intraventricular** se produce en la mayoría de los casos por activación tardía de la pared lateral. Esto se traduce en menor desarrollo de presión sistólica intraventricular, retraso de la apertura de la válvula aórtica y menor gasto cardíaco. Por este mecanismo pueden verse afectados también los músculos papilares y favorecer la insuficiencia mitral.
- Por último, la **disincronía interventricular** determina la contracción homogénea del ventrículo derecho y el *septum* en la fase telediastólica, dificultando la mecánica del ventrículo izquierdo (por abombamiento del *septum* hacia la cámara izquierda), con posterior activación de la pared libre del ventrículo izquierdo.

Para evaluar estos trastornos pueden utilizarse distintos métodos de imágenes, entre ellos el ecocardiograma. Dentro de esta técnica, se dispone de diferentes modos:

- **Modo M:** un retraso entre el pico de desplazamiento posterior del septo y el pico de desplazamiento anterior de la pared posterior mayor a 130 milisegundos (ms) es un indicador de asincronía.

- **Doppler tisular:** un parámetro utilizado es la diferencia en el tiempo de la velocidad pico entre la pared septal y la lateral. También se puede medir la máxima diferencia de tiempo entre 3, 4, 5, 6 o 12 segmentos. A mayor número de segmentos analizados mejor valoración espacial de la asincronía, pero mayor complejidad.
- **Strain rate:** permite valorar el grado de deformación miocárdica durante la sístole diferenciando la contracción del desplazamiento pasivo.
- **Contracción postsistólica:** definido como contracciones que se mantienen durante el período diastólico. Posee utilidad limitada en cardiopatía isquémica.
- **Ecocardiograma tridimensional:** analiza todos los segmentos de manera simultánea, lo que permite localizar y cuantificar el área asincrónica⁸.

Por otro lado, la duración del QRS, que como mencionamos previamente expresa la disincronía eléctrica, abarca el tiempo total de activación de ambos ventrículos y por ello un QRS ancho no siempre implica un retraso de la activación intraventricular del ventrículo izquierdo, sino que puede reflejar anomalías difusas de la conducción o un retraso predominante de la activación del ventrículo derecho. Debido a ello, la duración del ancho del QRS como parámetro de respuesta podría cuestionarse.

A continuación se analizarán los principales estudios que evaluaron la terapia de resincronización haciendo hincapié en el análisis del QRS y su morfología como predictor de respuesta a la misma.

1. DURACIÓN DEL QRS

A. QRS ancho

Se han propuesto diferentes valores para definir "QRS ancho" en el ECG, asumiendo que este se encuentra anormal cuando excede los 120 ms. La prevalencia de QRS ancho en los pacientes con IC con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo oscila entre 17 y 45%. El BRI se presenta en aproximadamente el 26-34% de los pacientes, mientras que el bloqueo de rama derecha (BRD) en el 4-8% de los casos.

El QRS ancho determina cambios fisiopatológicos que generan disincronía mecánica, reducción de la dp/dt, disminución de la eficiencia mecánica, alteraciones en el llenado ventricular y empeoramiento de la insuficiencia mitral, como se analizó previamente.

El análisis del QRS ancho en diferentes ensayos clínicos llevó a determinar que está asociado a peor función ventricular, se presenta frecuentemente en pacientes con clase funcional avanzada, incrementa el riesgo de arritmia ventricular y se asocia a mayor mortalidad.

En el año 2002, se publicó en la revista *The New England Journal of Medicine* el estudio MIRACLE, que comparó la terapia de resincronización contra tratamiento médico óptimo. Los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con IC avanzada y deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Un criterio adicional de inclusión fue el ancho del QRS, que debía ser mayor de 130 ms. En los puntos finales no fueron analizados eventos duros, sino que se evaluó la clase funcional, la distancia caminada en seis minutos y la ca-

lidad de vida mediante el *Minnesota Living with Heart Failure score*. Los tres puntos finales analizados fueron estadísticamente significativos a favor de la terapia de resincronización, independientemente del uso de betabloqueantes, la causa de la IC, la morfología y la duración del QRS. Se observó que el 52% de los pacientes asignados a la intervención mejoró un punto en la clase funcional de *New York Heart Association* (NYHA) en comparación con el 32% del grupo control que mostró similar resultado; y una mejoría en dos o más puntos de la clase funcional se evidenció en el 16% del grupo con resincronizador comparado con el 6% del grupo en tratamiento médico ($p < 0,001$). La mediana de aumento en el *test* de caminata de seis minutos fue de 39 metros (IC95%: 26-54) en el grupo asignado a resincronización y de 10 metros (IC95%: 0-25) en el grupo control, con un valor de p de 0,005. Por último, la mediana de cambio en la escala de calidad de vida fue una disminución de 18 puntos [IC95%: -22(-12)] en el grupo de la intervención y de una disminución de 9 puntos [IC95%: -12(-5)] en el grupo control, con un valor de p de 0,001⁹.

Posteriormente el mismo grupo de investigadores evaluó el beneficio del dispositivo de resincronización más cardiodesfibrilador contra cardiodesfibrilador solo en pacientes con características similares a los del estudio previo (clase funcional avanzada de NYHA, deterioro de la función sistólica ventricular y QRS mayor a 130 ms) pero con indicación de cardiodesfibrilador en prevención secundaria. En los resultados se vio una mejoría en la clase funcional de la IC ($p < 0,007$) y en la calidad de vida ($p = 0,02$) en el grupo tratado con resincronizador. Al igual que en el estudio previo, estos beneficios tampoco fueron influenciados por la duración del complejo QRS¹⁰.

Estos trabajos comentados previamente mostraron el beneficio de la terapia de resincronización a seis meses. Con la hipótesis de que a largo plazo los beneficios serían en eventos duros, Bristow et al. realizaron el estudio COMPANION. Este ensayo presentó un diseño de tres ramas que comparó el tratamiento médico óptimo con la terapia de resincronización cardíaca, con y sin cardiodesfibrilador, en pacientes que presentaban IC avanzada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 35%, PR mayor a 150 ms y ancho del QRS mayor a 120 ms. El punto final primario combinado de muerte por cualquier causa y hospitalización por cualquier causa fue analizado en 1520 pacientes. La ocurrencia del punto final primario fue del 68% para el grupo en tratamiento médico comparado con el 56% del grupo tratado con resincronizador [*hazard ratio* (HR)=0,81; IC95%: 0,69-0,96; $p = 0,014$] y 56% en el grupo con resincronizador más cardiodesfibrilador (HR=0,80; IC95%: 0,68-0,95; $p = 0,010$). La mortalidad se redujo un 24% en los pacientes que recibieron terapia de resincronización comparados con tratamiento médico, con un valor de p en el límite de significación estadística ($p = 0,059$). En el análisis de subgrupos se observó un beneficio estadísticamente significativo cuando el ancho del QRS es mayor a 168 ms y una tendencia al beneficio con un QRS entre 148 y 168 ms, sin diferencia entre intervención y tratamiento médico en los pacientes con QRS < 147 ms¹¹.

Si bien el beneficio de la terapia de resincronización era evidente, no se había podido demostrar un beneficio estadísticamente significativo sobre la mortalidad. Finalmente, esto se logró con el estudio CARE HF. En este trabajo, que incluyó a 813 pacientes, los criterios de inclusión fueron clase funcional III y IV de NYHA, fracción de eyección menor

del 35%, diámetro de fin de diástole indexado de al menos 30 mm y QRS mayor o igual a 120 ms. A diferencia del COMPANION, cuando el ancho del QRS se encontraba entre 120 y 149 ms se debía contar con criterios adicionales de asincronía para que el paciente fuera admitido (retraso de más de 140 ms en la eyección preaórtica, retraso mecánico interventricular de más de 40 ms y/o retraso de la activación de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo). El punto final primario de muerte por cualquier causa u hospitalización por un evento cardiovascular mayor ocurrió en 159 pacientes del grupo que recibió resincronizador y en 224 del grupo tratamiento médico (39% vs. 55%; HR=0,63; IC95%: 0,51-0,77; $p < 0,001$). En el análisis de subgrupos se observó que el beneficio aumentaba a mayor duración del QRS (QRS de 120-159 ms, HR=0,74; IC95%: 0,54-1,02; QRS mayor de 160 ms, HR=0,60; IC95%: 0,46-0,79). La muerte ocurrió en 82 (20%) pacientes del grupo de resincronización en comparación con 120 (30%) pacientes asignados a tratamiento médico (HR=0,64; IC95%: 0,48-0,85; $p < 0,002$), demostrando una reducción promedio de la mortalidad del 36% sin el agregado de cardiodesfibrilador¹² (**Figura 1**).

Dado que el seguimiento de los trabajos con que se contaba hasta ese momento era relativamente corto y además se creía que el CARE HF no tendría poder para demostrar disminución en la mortalidad, se decidió antes del cierre del estudio extender el seguimiento de los pacientes durante ocho meses. El objetivo de esta conducta fue evaluar si el beneficio de la resincronización sobre la mortalidad se mantenía a largo plazo y determinar cuál era la causa de muerte. Luego de una media de seguimiento de 29,4 meses, se observaron 154 (38,1%) muertes en el grupo asignado a tratamiento médico y 101 (24,7%) en el grupo con resincronizador (HR=0,60; IC95%: 0,47-0,77; $p < 0,0001$). Al analizar las causas de muerte, se observó una disminución estadísticamente significativa de la muerte por IC (5,1 vs. 3,0% por año; HR=0,55; IC95%: 0,37-0,82; $p = 0,003$) y de muerte súbita (4,3 vs. 2,5% por año; HR=0,54; IC95%: 0,35-0,84; $p = 0,005$). En el análisis de subgrupos se evidenció un beneficio claro en pacientes con QRS mayor de 160 ms (HR=0,6; IC95%: 0,43-0,84) y una tendencia al beneficio con QRS menor de 160 ms (HR=0,67; IC95%: 0,45-1,00). El estudio concluyó que el beneficio de la terapia de resincronización no sólo perdura a largo plazo sino que se incrementa¹³.

En el año 2012 se publicó un reporte del trabajo CARE HF que describió los resultados a largo plazo de pacientes asignados a terapia de resincronización en el estudio original. Se contó con el consentimiento de 309 pacientes a quienes se les realizó un seguimiento medio de 90 meses. De los 404 pacientes asignados al grupo control en el estudio original, 222 murieron y 156 recibieron un dispositivo de resincronización. En el grupo intervención, de los 409 pacientes iniciales, 192 murieron. El HR para mortalidad en los pacientes originalmente asignados a la terapia de resincronización comparados con los originalmente asignados al grupo control fue de 0,77 (IC95%: 0,63-0,93; $p = 0,007$). No se observaron interacciones entre el beneficio del resincronizador y los distintos subgrupos, incluido el ancho del QRS, a diferencia de lo que se observó en el estudio original. El HR para mortalidad por todas las causas con una duración del QRS mayor o igual a 160 ms es de 0,79 (IC95%: 0,62-1,02) y cuando la duración es menor a 160 ms es de 0,82 (IC95%: 0,60-1,13), con un valor de p de 0,87.

Los efectos sobre la mortalidad persisten a largo plazo, a pesar de que a los pacientes inicialmente asignados al grupo control se les colocó un dispositivo¹⁴.

Hasta ese momento, los pacientes incluidos en los distintos ensayos presentaban síntomas avanzados de IC. Con el objetivo de analizar la respuesta a la resincronización cardíaca en pacientes asintomáticos o con síntomas moderados de IC surgió el estudio REVERSE. Este trabajo incluyó 610 pacientes en clase funcional I o II de NYHA, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 40%, QRS mayor a 120 ms y diámetro de fin de diástole mayor a 55 mm, y evaluó el cambio en el estatus clínico de la IC. Luego de la colocación exitosa del dispositivo fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a terapia de resincronización o tratamiento médico (con resincronizador apagado) con un seguimiento de 12 meses. El punto final primario fue la respuesta clínica a la IC, clasificando a los pacientes según mejoría, empeoramiento clínico o sin cambios. Al analizar los resultados no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con un 16% de los pacientes asignados a resincronización que empeoraron el estatus clínico comparado con el 21% que empeoró del grupo control ($p=0,10$). Esto podría deberse al bajo número de eventos de la población del estudio. Sin embargo, se encontró una mejoría en el remodelado reverso (objetivo secundario) y disminución en las hospitalizaciones por descompensación de IC a favor de la terapia con resincronizador¹⁵.

En un análisis de subgrupos realizado sobre este estudio se observó mejoría en los parámetros de remodelado a mayor duración del QRS. Pacientes con QRS mayor a 120 ms experimentaron una reducción significativa del volumen de fin de sístole. Cuando este mismo parámetro se analizó en pacientes con BRI, se observó que por cada 10 milisegundos de incremento de la duración del QRS en el ECG basal había un decremento de 5,7 ml/m² ($p<0,0001$). Algo similar ocurrió con los volúmenes de fin de diástole: cada 10 ms de incremento en la duración del QRS en el ECG basal, se observó una disminución de 6,1 ml/m² ($p<0,0001$). La asociación entre el punto final clínico y la duración del QRS también fue significativa, con mayor respuesta a mayor longitud del QRS [odds ratio (OR)=0,8 por cada 10 ms de incremento de QRS en el ECG basal; $p<0,0001$]¹⁶.

Posteriormente se publicaron los resultados del seguimiento a 24 meses de la cohorte europea de 262 pacientes del estudio REVERSE. Entre las características basales de estos pacientes se encuentran la fracción de eyección media de 28±6,8%, el diámetro de fin de diástole medio fue de 70±9 mm y la duración del QRS 156±23 ms. A diferencia de los pacientes no europeos del estudio REVERSE, la cohorte europea era significativamente más joven y con menos comorbilidades. Otras diferencias estadísticamente significativas fueron la menor prevalencia de etiología isquémica y la mayor duración del QRS. Entre los resultados del estudio se destaca que a los 24 meses de seguimiento el empeoramiento de IC se observó en 34 (19%) pacientes del grupo resincronizado comparado con 28 (34%) pacientes del grupo control ($p=0,01$). El volumen de fin de sístole se redujo a 27,5±31,8 ml/m² en el grupo con resincronizador comparado con 2,7±25,8 ml/m² en el grupo control ($p<0,0001$). Al analizar los subgrupos se evidenció mayor beneficio en pacientes con QRS mayor a 152 ms (OR=0,23; IC95%: 0,10-0,56). No hubo diferencias significati-

vas en cuanto a las tasas de hospitalización ($p=0,94$) o de mortalidad ($p=0,09$) entre ambos grupos, pero sí en el tiempo transcurrido hasta la primera internación, siendo este más prolongado en el grupo asignado a la intervención ($p=0,01$)¹⁷.

En el año 2013 fueron publicados los resultados a largo plazo del estudio REVERSE¹⁸. El análisis estuvo confinado al impacto de la terapia en 419 pacientes aleatorizados a resincronizador luego de una media de seguimiento de 54,8±13 meses (los eventos no fueron analizados en el grupo control). A los 24 meses se observó la máxima mejoría en el estatus clínico, con un 42% de los pacientes en clase funcional I, un incremento en el *test* de caminata de seis minutos de 18,8±102,3 metros y una mejoría en la puntuación del *Minnesota y Kansas City QoL* de 8,2±17,8 y 8,2±17,2, respectivamente. En contraste con los datos ecocardiográficos, en donde no se evidenció atenuación del beneficio a largo plazo, la magnitud de esta mejoría disminuye luego de tres-cinco años. Durante el período de seguimiento murieron 53 pacientes. Entre las causas se encuentran: progresión de IC (40%), muerte súbita (19%) y causa no cardíaca (42%). La mortalidad a cinco años fue del 13,5% (IC95%: 10,4-17,4%) y la incidencia del punto final primario combinado fue de 28,1% (IC95%: 23,7-33,1%). La tasa anual de eventos (mortalidad y hospitalización por IC) fue del 6,4%, más baja que la tasa del estudio EMPHASIS¹⁹. Esto sugiere el beneficio adicional del resincronizador al tratamiento médico óptimo.

El estudio REVERSE no pudo demostrar disminución estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa debido a que no disponía de poder suficiente. Algo similar sucedió con el estudio MADIT-CRT.

La aleatorización del estudio MADIT-CRT culminó en 2008 e incluyó 1820 pacientes de 110 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa. El objetivo del trabajo fue estudiar si la terapia con resincronizador más cardiodesfibrilador reducía el riesgo de muerte y los eventos adversos de IC en mayor medida que el cardiodesfibrilador solo. Los pacientes incluidos se encontraban en clase funcional I o II de NYHA, presentaban fracción de eyección menor al 30% y QRS mayor a 130 ms. Se los distribuyó en una proporción 3:2 a que el dispositivo fuera resincronizador más cardiodesfibrilador (1089 pacientes) o cardiodesfibrilador solo (731 pacientes). El punto final primario de muerte o empeoramiento de la IC ocurrió en el 17% de los pacientes del grupo resincronizador y en el 25% del grupo control (HR=0,66; IC95%: 0,52-0,84; $p=0,001$). El beneficio observado fue a expensas de la disminución de los eventos no fatales por descompensación de IC. Los efectos de la terapia de resincronización fueron analizados en siete subgrupos preespecificados. Entre ellos, el subgrupo de las mujeres y el del QRS mayor de 150 ms evidenciaron un gran beneficio (HR=0,37; IC95%: 0,22-0,61; $p=0,01$ y HR=0,48; IC95%: 0,37-0,64; $p=0,001$, respectivamente). Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar que el diseño no fue doble ciego y que los médicos que diagnosticaban IC sabían la rama de tratamiento a la que pertenecía cada paciente²⁰.

Finalmente, fue el estudio RAFT el que evidenció expansión de la indicación de terapia de resincronización en pacientes con baja clase funcional. Este estudio fue llevado a cabo en pacientes con IC moderada (el 80% se encontraba en clase funcional II y el 20% en clase funcional III de NYHA), deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo y QRS mayor a 120 ms o mayor a 200 ms en caso de

contar con marcapasos ventricular. Si bien la mayoría de los pacientes se encontraban en CF II, la fracción de eyección fue muy baja entre los individuos, con un promedio de 22,6%. El trabajo incluyó 1798 pacientes, que fueron seguidos por una media de 40 ± 20 meses, donde se comparó el tratamiento con resincronizador más cardiodesfibrilador con el cardiodesfibrilador solo. El punto final primario combinado de muerte por cualquier causa y hospitalización por descompensación de IC ocurrió en el 40,3% del grupo control y en el 33,2% del grupo asignado a la intervención (HR=0,75; IC95%: 0,64-0,87; $p < 0,001$). Entre los puntos finales secundarios evaluados se evidenció disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa (HR=0,75; IC95%: 0,62-0,91; $p = 0,003$), disminución de la mortalidad de causa cardiovascular (HR=0,76; IC95%: 0,60-0,96; $p = 0,02$) y disminución de las hospitalizaciones por IC (HR=0,68; IC95%: 0,56-0,83; $p < 0,001$). Se observó una interacción significativa entre el tratamiento con resincronizador y la duración del QRS, siendo esta más efectiva cuando el QRS es mayor o igual a 150 ms (HR=0,59; IC95%: 0,48-0,73; $p = 0,03$)²¹. Los ensayos clínicos que evalúan la terapia de resincronización muestran el efecto de la terapia en la población aleatorizada pero carecen de poder para evaluar el efecto en los distintos subgrupos. Para ello, un metaanálisis publicado en la revista *European Heart Journal*, en el año 2013, analizó los datos individuales de los pacientes de cinco trabajos aleatorizados (CARE-HF, MIRACLE, REVERSE, MIRACLE ICD y RAFT) con el fin de comparar el uso de terapia de resincronización con terapia médica óptima o cardiodesfibrilador, preespecificando ocho variables basales en el análisis (entre ellas el ancho y la morfología del QRS). En este trabajo, que incluyó 4317 pacientes, los dos eventos de interés especificados para el análisis fueron mortalidad por todas las causas y un combinado de hospitalización por IC o mortalidad por cualquier causa. Se observó una significativa interacción entre la terapia de resincronización y la duración del QRS para el punto final combinado ($p < 0,0001$) y para la mortalidad por todas las causas ($p < 0,0013$). Del análisis surgió que el beneficio del resincronizador sobre la mortalidad comienza cuando el QRS supera los 126 ms y se incrementa con la mayor duración del mismo. La relación entre el punto final combinado y la prolongación del QRS no fue lineal, comenzando a evidenciarse beneficio con un QRS mayor a 132 ms y una meseta superados los 180 ms²² (**Figura 2**).

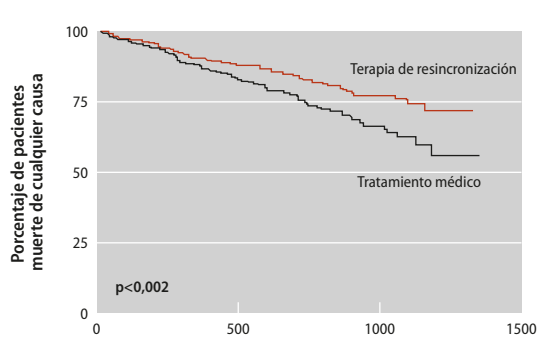
Otro metaanálisis realizado posteriormente por Woods et al. presentó resultados similares, con un beneficio más marcado en pacientes con una duración de QRS mayor 150 ms²³.

B. QRS angosto

La terapia de resincronización prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida y la clase funcional, produce remodelado reverso en el ventrículo izquierdo, aumenta la fracción de eyección, reduce la regurgitación mitral y los volúmenes ventriculares en pacientes con fracción de eyección severa y QRS prolongado. Sin embargo, numerosos pacientes con QRS estrecho, que se encuentran excluidos de los estudios, muestran parámetros de disincronía por ecocardiograma. Con la hipótesis de que estos pacientes podrían beneficiarse con la terapia de resincronización, se realizó el estudio RethinQ, que buscó evaluar la eficacia de la terapia de resincronización en pacientes con indicación de cardiodesfibrilador (clase funcional III de NYHA y frac-

ción de eyección menor a 35%), QRS menor de 130 ms y disincronía por ecocardiograma. Este ensayo, que incluyó a 275 pacientes aleatorizados a resincronización más cardiodesfibrilador vs. cardiodesfibrilador solo, fue publicado en diciembre del 2007 en la revista *The New England Journal of Medicine*. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos. El punto final primario fue el incremento de al menos un ml/kg/min del consumo de oxígeno pico a los seis meses. En el grupo asignado a la intervención, la mediana de cambio en el consumo de oxígeno pico fue de 0,4 ml/kg/min (IC95%: -0,6-1,2 ml/kg/min) y en el grupo control fue de 0,5 ml/kg/min (IC95%: -0,3-1,1 ml/kg/min), sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,63$). En cuanto a los puntos finales secundarios, estos incluyeron la mejoría en los puntajes de calidad de vida (cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure*) y mejoría en clase funcional. En cuanto a la calidad de vida, no se observaron cambios significativos entre ambos grupos, con una mediana de cambio de -8 puntos en el grupo asignado al resincronizador [IC95%: -10-(-1)] y de -7 puntos en el grupo control (IC95%: -11-3), con un valor de $p = 0,91$. Al evaluar la clase funcional de NYHA, se observó que el 54% de los pacientes mejoró en el grupo asignado a la intervención comparado con el 29% de grupo control ($p = 0,006$). En un análisis preespecificado de subgrupos se observó que en pacientes con un QRS de 120 ms o más hay un beneficio significativo a favor del resincronizador en el punto final primario ($p = 0,02$) y en la mejoría de clase funcional ($p = 0,01$)²⁴.

En febrero del 2013, se publicó el estudio LESSER-EARTH en *Circulation*. Este trabajo, que buscó mostrar una mejoría en la capacidad de ejercicio y en el remodelado reverso, fue detenido de manera prematura por futilidad y potencial daño luego de aleatorizar 85 pacientes. Para ingresar al estudio los pacientes debían contar con indicación de cardiodesfibrilador, fracción de eyección menor de 35%, QRS menor de 120 ms y síntomas de IC, con una distancia caminada en seis minutos menor a 400 metros. No se requería como criterio de inclusión demostrar disincronía por ecocardiograma. El estudio contó con un período de *run-in* donde los resincronizadores del grupo control fueron apagados y fue seteado el retraso auriculoventricular a más de 325 ms. Además, durante este período se optimizó el tratamiento médico si era necesario. La duración media del QRS basal fue de $105,0 \pm 9,9$ ms en pacientes asignados a la intervención y de $105,3 \pm 10,3$ ms en los pacientes asignados a control. El punto final primario fue la duración (en minutos) submáxima de ejercicio. Los puntos finales secundarios fueron la fracción de eyección, el volumen de fin de sístole, retraso inter- e intraventricular, clase funcional, calidad de vida, distancia recorrida en el *test* de caminata de seis minutos y niveles de *pro-brain natriuretic peptide* (pro-BNP). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el punto final primario entre los dos grupos ni a los seis meses ($p = 0,62$) ni a los doce meses ($p = 0,31$). En cuanto a la duración del QRS, a los seis meses se evidenció un incremento en su duración de 41,5 ms en el grupo asignado a resincronizador (IC95%: 35,3-47,6) comparado con 4,2 ms en el grupo control (IC95%: 0,7-7,7), con un valor de $p < 0,0001$. A los doce meses el aumento de la duración del QRS fue de 40,2 ms en el grupo asignado a la intervención (IC95%: 34,2-46,2) y de 3,4 ms en el grupo control (IC95%: 0,6-6,2), con un valor de $p < 0,0001$. Con respecto al *test* de caminata de seis minutos, a los seis meses el grupo asigna-



	Días					
Número en riesgo						
Terapia de resinc.	409	376	351	213	89	8
Tratamiento médico	404	365	321	192	71	5

Figura 1. Estimación del tiempo transcurrido hasta el principal punto final secundario (muerte de cualquier causa) a través de la curva de Kaplan-Meier. Extraído de Cleland JG et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49.

do a resincronizador presentó una disminución de 5,4 metros (IC95%: -20,5-9,6 metros) y el grupo control un incremento de 14,8 metros (IC95%: 0,1-29,5 metros), con un valor de p de 0,06. A los doce meses, el grupo asignado a la intervención presentó una disminución de 11,3 metros (IC95%: -31,7-9,7 metros) y el grupo control un incremento de 25,3 metros (IC95%: 6,1-44,5 metros); esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los demás puntos finales evaluados²⁵.

Finalmente, el estudio *Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy* (EchoCRT) buscó mostrar una mejoría sobre la morbimortalidad en pacientes con IC avanzada, deterioro severo de la fracción de eyección, QRS menor a 130 ms, diámetro de fin de diástole mayor o igual a 55 mm y evidencias de disincronía mecánica por ecocardiograma. Se contó con la participación de 115 centros de Estados Unidos, Canadá, Israel, Australia y Europa. Luego de la colocación exitosa del dispositivo, 809 pacientes fueron aleatorizados en bloques permutados a resincronizador o grupo control. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos, con una media de duración del QRS de 105 ms en el grupo asignado a la intervención y 105,4 en el grupo control. El punto final primario fue un combinado de muerte por cualquier causa o empeoramiento de la IC y ocurrió en el 28,7% ($n=116$) del grupo asignado a la intervención y en el 25,2% ($n=102$) del grupo control (HR=1,20; IC95%: 0,92-1,57; $p=0,15$). El punto final secundario fue mortalidad por todas las causas, hospitalizaciones por empeoramiento de IC, cambios en la clase funcional y en la calidad de vida (evaluado con el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure*) a los seis meses y un punto final combinado que incluía a los previamente descritos. Fallecieron 45 (11,1%) pacientes del grupo con resincronizador y 26 (6,4%) del grupo control (HR=1,85; IC95%: 1,11-2,93; $p=0,02$). Entre las causas de muerte, la de causa cardiovascular ocurrió con más frecuencia en los pacientes asignados a la intervención (9,2% vs. 4,2%; HR=2,26; IC95%: 1,27-4,01; $p=0,004$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los restantes puntos analizados.

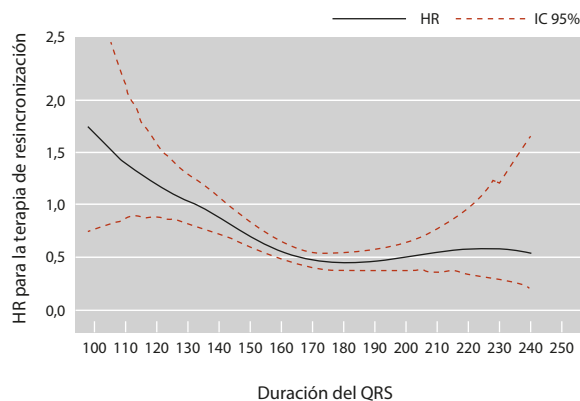


Figura 2. Relación entre la terapia de resincronización cardíaca sobre la mortalidad y los eventos por IC y la duración del QRS. Se muestran los hazard ratios (HR) (línea sólida y eje Y) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) (línea a trazos y puntos) para la terapia de resincronización vs. control en relación a la duración del QRS (eje X). Extraído de Cleland JG et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(46):3547-56.

En marzo del 2013 el estudio fue detenido de manera prematura por el comité ejecutivo basándose en la futilidad y potencial daño de la intervención²⁶.

2. MORFOLOGÍA DEL QRS

Aunque la morfología del QRS no ha sido un criterio de inclusión utilizado en los ensayos clínicos aleatorizados, se han realizado numerosos análisis para determinar su importancia a la hora de indicar un dispositivo de resincronización. Debido a que los segmentos con retraso en la activación ventricular pueden ser marcadamente diferentes, en esta sección evaluaremos si existe variabilidad en la respuesta clínica y hemodinámica entre pacientes con imagen de BRI y sin ella. En los estudios MIRACLE y MIRACLE ICD, la magnitud del efecto de la terapia de resincronización sobre el punto final primario no estuvo influenciada por la configuración del complejo QRS^{9,10}.

A diferencia de lo que sucedió con el estudio MIRACLE, en el año 2009 la publicación del ensayo MADIT-CRT demostró una interacción significativa entre la terapia de resincronización y la duración del QRS. Posteriormente, con los datos de este trabajo se realizó un estudio para determinar si pacientes con BRI son más respondedores a la terapia. Se incluyeron 1817 pacientes de los cuales el 70% presentaban BRI. Del 30% restante, el 13% evidenció BRD y el 17% trastorno inespecífico de la conducción intraventricular. Los pacientes con BRI asignados a terapia de resincronización mostraron una reducción del 53% del punto final primario combinado de mortalidad por todas las causas o internación por IC en comparación con los pacientes asignados a cardiodesfibrilador (HR=0,47; IC95%: 0,37-0,61; $p < 0,001$). Este beneficio estadísticamente significativo es a expensas de la disminución de eventos por IC y no de la mortalidad. En los pacientes sin BRI, el grupo asignado a la intervención no solo no mostró beneficio significativo sino que parecería haber una tendencia al perjuicio asociado al resincronizador (HR=1,24; IC95%: 0,85-1,81; $p=0,257$). En

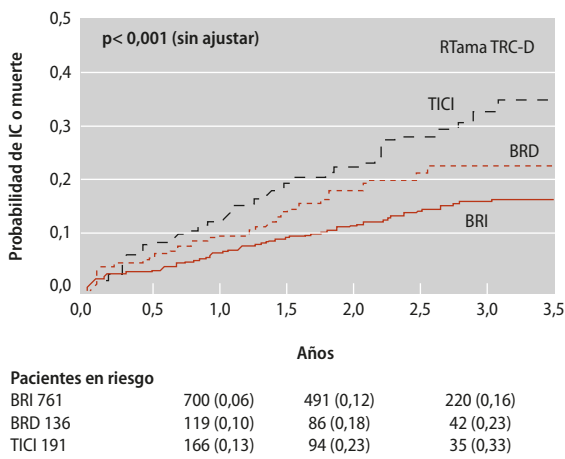


Figura 3. Probabilidad acumulada de eventos por IC y muerte en la rama de resincronizador más cardioesfibrilador (TRC-D) de acuerdo a la morfología del QRS: trastorno inespecífico de la conducción intraventricular (TICI), BRI y BRD. Extraído de Zereba W, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123(10):1061-72.

la **Figura 3** podemos observar la probabilidad acumulada del punto final primario según la morfología del QRS. Dentro de las limitaciones de este trabajo cabe resaltar que es un análisis de subgrupos y que existe disparidad entre el grupo con la intervención y el grupo control en cuanto a las características basales de los pacientes. El grupo con BRI contó con más pacientes de sexo femenino, QRS de mayor duración, etiología no isquémica y menor fracción de eyección comparados con los pacientes sin imagen de BRI²⁷. Luego de la publicación de los resultados finales del MADIT-CRT, se decidió realizar una segunda fase con el objetivo de evaluar los beneficios de la terapia de resincronización a largo plazo (seguimiento medio de 5,6 años). De los 1691 sobrevivientes de la primera fase del estudio, 854 pacientes aceptaron participar; 527 pertenecían al grupo asignado a la intervención y 327 al grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas, ECG y ecocardiográficas basales entre los dos grupos. Dado que en el estudio previo se encontró un beneficio en el subgrupo de pacientes con BRI, se preespecificó que los resultados fueran analizados teniendo en cuenta la morfología del QRS. En pacientes con BRI las curvas de Kaplan-Meier, para el punto final primario de muerte por cualquier causa, divergen al año y continúan separadas posteriormente con una mortalidad significativamente menor en el grupo asignado a la intervención (HR=0,63; IC95%: 0,47-0,84; p=0,002). A siete años, la tasa de mortalidad acumulada es de 29% en pacientes con BRI en el grupo control y de 18% en el grupo con resincronizador. El número de pacientes necesario a tratar para salvar una vida a siete años es nueve. También se redujo de manera significativa el punto final secundario de IC no fatal (HR=0,42; IC95%: 0,33-0,52; p<0,001) y el combinado de IC y mortalidad por cualquier causa (HR=0,50; IC95%: 0,41-0,61; p<0,001) en los pacientes con BRI asignados a la intervención. El beneficio del resincronizador en la supervivencia en pacientes con BRI fue independiente de la duración del QRS (mayor y menor a 150 ms) y fue consistente en todos los subgrupos

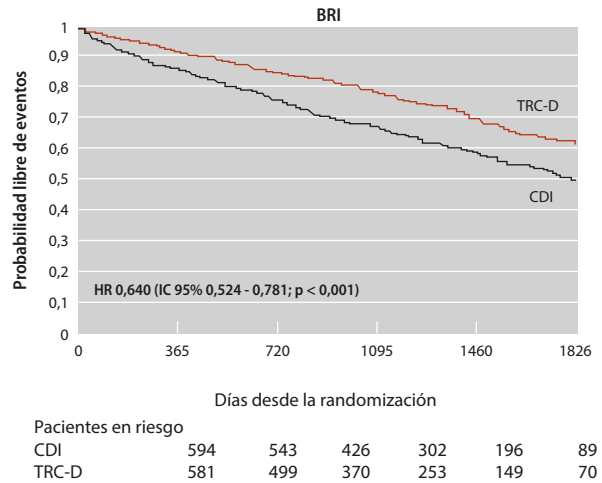


Figura 4. Supervivencia libre de eventos (hospitalizaciones por IC o muerte) en pacientes con morfología de BRI. Extraído de Birnie DH et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy results from the resynchronization-defibrillation for ambulatory heart failure trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1190-8. IC: insuficiencia cardíaca. BRI: bloqueo de rama izquierda.

analizados, incluidos los pacientes con y sin etiología isquémica, varones y mujeres. En cuanto a los pacientes sin imagen de BRI, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo asignado a la intervención y el grupo control en la mortalidad por cualquier causa (HR=1,31; IC95%: 0,87-1,96; p=0,19), ni en la IC no fatal (HR=1,10; IC95%: 0,79-1,53; p=0,59) o en el punto final secundario combinado (HR=1,21; IC95%: 0,90-1,63; p=0,21)²⁸. Con el objetivo de determinar el impacto de la respuesta al resincronizador según la morfología del QRS, se evaluaron los pacientes de un centro de Pensilvania entre 2000 y 2007. El estudio fue publicado en la revista *American Journal of Cardiology* y evaluó la supervivencia libre de trasplante cardíaco y de asistencia ventricular, la respuesta clínica y ecocardiográfica en 636 pacientes en quienes se había colocado un dispositivo de resincronización. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo a si presentaban en el ECG de base BRI (64%), BRD (9,3%) o ritmo de marcapasos (25%). Las características basales de los pacientes que difirieron de manera significativa fueron la historia de fibrilación auricular, la duración del QRS, el uso de betabloqueantes, la fracción de eyección, el diámetro de fin de diástole y el de fin de sístole. El punto final combinado de muerte, trasplante cardíaco y asistencia ventricular ocurrió de manera más frecuente en pacientes con imagen de BRD (39%), seguidos por los pacientes con ritmo de marcapasos (26,3%) y por último aquellos con BRI (20,1%). También se observó mejoría significativa en la clase funcional de NYHA y en el remodelado reverso en pacientes con BRI en comparación con los pacientes que no lo presentan (p<0,0001). El estudio presenta importantes limitaciones: es retrospectivo y posee escaso número de pacientes con BRD²⁹. Siguiendo la misma línea que el trabajo anterior, se realizó un subestudio del PROSPECT que buscó evaluar parámetros del ECG que permitieran determinar predictores de respuesta exitosa al resincronizador. El estudio se publicó en 2011, con 498 pacientes aleatorizados, de 53 centros, que presentaban fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 35%, clase funcional de NYHA III-IV, QRS ma-

yor o igual a 130 ms y tratamiento médico óptimo. Los puntos finales evaluados fueron: respuesta clínica (combinación de parámetros clínicos objetivos y subjetivos del estado clínico que incluyen la mortalidad, clase funcional de NYHA y las hospitalizaciones por IC) y volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo. Al analizar la morfología del QRS se evidenció que el 87% presentaba BRI, el 10% BRD y el 3% era indeterminado. La morfología de BRI fue la única variable en el análisis multivariable que predijo una significativa respuesta positiva para el punto final primario clínico (OR=2,46; IC95%: 1,13- 5,39; $p=0,02$) y ecocardiográfico (OR=2,89; IC95%: 1,01- 8,27; $p=0,048$)³⁰. La interacción entre la terapia de resincronización y la morfología del QRS fue evaluada en el estudio RAFT donde se evidenció débil interacción. Los pacientes con BRI presentaron mayor beneficio que los que padecían trastornos inespecíficos de la conducción ($p=0,046$)²¹. Para examinar la relación existente entre la duración y morfología del QRS y la terapia de resincronización, en el año 2013 se publicó un subestudio del RAFT que se propuso analizar las dos variables de manera conjunta y no por separado. Para este análisis se incluyeron 1483 pacientes (fueron excluidos los que presentaban fibrilación auricular y ritmo de marcapasos) de los cuales 1175 tenían BRI (79,2%), 141 tenían BRD (12%) y 167 tenían un trastorno inespecífico de la conducción (14,2%). Hubo importantes diferencias entre los subgrupos que deben ser mencionadas. En primer lugar, la duración del QRS fue significativamente más corta en los pacientes con trastornos inespecíficos de la conducción ($138,6\pm 18,4$ ms; $p<0,0001$). El subgrupo con BRI contó con menor proporción de varones (BRI 79,9%, BRD 86,5%, trastornos inespecíficos 89,2%; $p=0,03$) y menor prevalencia de etiología isquémica (BRI 62,4%, BRD 8,1%, trastornos inespecíficos 82,6%; $p<0,0001$) en comparación con los otros dos. Al analizar el punto final primario de mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones por IC se observó una reducción estadísticamente significativa en los pacientes con BRI (HR=0,6; IC95%: 0,52-0,78; $p<0,001$) (Figura 4). Cuando se analizó el punto final combinado por separado se observó una reducción estadísticamente significativa de ambos componentes (muerte: HR=0,66, IC95%: 0,516-0,853; hospitalización por IC: HR=0,60, IC95%: 0,46-0,77) y este efecto se vio incrementado cuanto mayor era la duración del QRS. En pacientes sin BRI se observó una reducción del punto final combinado cuando el QRS es mayor a 160 ms (HR=0,52; IC95%: 0,29-0,96; $p=0,033$). Este beneficio aparece luego de dos años de seguimiento³¹.

El metaanálisis realizado por Cleland et al., comentado en la sección anterior, mostró que pacientes con imagen de BRI presentaban mayor beneficio con la terapia de resincronización que los pacientes sin BRI en el punto final de mortalidad por todas las causas y el combinado de hospitalización por IC y mortalidad por todas las causas. Sin embargo, luego de ajustar esta variable por la duración del QRS resultó no ser estadísticamente significativa. Tampoco fueron predictores de éxito independientes la edad, el sexo, la etiología, la fracción de eyección o los betabloqueantes. Hay que destacar que este trabajo no cuenta con dos ensayos importantes: COMPANION y MADIT-CRT²². Otro metaanálisis realizado por Woods et al, publicado en junio del 2015, también tuvo como finalidad analizar los eventos en los distintos subgrupos de pacientes, entre ellos, la duración del QRS y la morfología de BRI. El trabajo contó con los datos individuales de 12638 pacientes de 13 trabajos aleatorizados y buscó analizar la mortalidad en tres gru-

pos: resincronizador con cardiodesfibrilador, resincronizador sin cardiodesfibrilador y tratamiento médico. La mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional II y III de NYHA y presentaban una fracción de eyección menor de 35%. Entre los resultados se evidenció un efecto beneficioso del resincronizador en la mayoría de los subgrupos, a excepción de los hombres menores de 60 años con QRS entre 120 y 150 ms (HR=0,72; IC95%: 0,51-1,01). El máximo beneficio se obtuvo en el subgrupo de las mujeres, mayores de 60 años, con QRS mayor a 150 ms e imagen de BRI (HR=0,47; IC95%: 0,34-0,66). Otro dato importante a destacar de este metaanálisis es que no se encontró asociación entre el beneficio del tratamiento resincronizador y la etiología, la clase funcional de NYHA y la función sistólica del ventrículo izquierdo²³.

En un estudio retrospectivo realizado en la *Cleveland Clinic* se incluyeron 496 pacientes a los que se les había colocado un dispositivo de resincronización entre diciembre de 2003 y julio de 2007. Para el análisis fueron divididos en cuatro grupos: BRI y duración del QRS mayor o igual a 150 ms ($n=216$; 46,5%), BRI con QRS menor a 150 ms ($n=85$; 17,1%), sin BRI con QRS mayor o igual a 150 ms ($n=92$; 18,5%) y sin BRI con QRS menor a 150 ms ($n=103$; 20,8%). En los pacientes sin BRI fue más frecuente el sexo masculino ($p<0,0001$) y la etiología isquémica ($p=0,001$). El punto final primario fue el cambio en la fracción de eyección. Los resultados mostraron una mejoría más pronunciada en los pacientes con BRI y QRS mayor de 150 ms ($12\pm 12\%$), seguidos por BRI con QRS menor de 150 ms ($8\pm 10\%$) y posteriormente por los pacientes sin BRI y QRS mayor de 150 ms ($5\pm 9\%$) y sin BRI y QRS menor de 150 ms ($3\pm 11\%$) ($p<0,0001$)³².

En 2010 se publicaron los datos del registro MEDICARE que contó con 14946 pacientes con resincronizador. De estos pacientes, 10.359 (69%) tenían BRI, 1638 (11%) tenían BRD y 2952 (20%) tenían trastornos inespecíficos de conducción. El punto final primario de muerte por todas las causas ocurrió en el 45,8% de los pacientes con BRD y en el 35% de los BRI. El punto final combinado de muerte y hospitalización por IC ocurrió en el 60,2% de los pacientes con BRD y en el 50% de los BRI. Las curvas de supervivencia continúan separadas a los cuatro años. Luego de la clase funcional IV NYHA (al año: HR=2,23; IC95%: 1,39-3,57; tres años: HR=1,98; IC95%: 1,46-2,67) y la edad mayor a 80 años (al año: HR=1,74; IC95%: 1,37-2,21; tres años: HR=1,75; IC95%: 1,51-2,04), los predictores más fuertes de mortalidad temprana y tardía fueron el BRD (al año: HR=1,44; IC95%: 1,26-1,65; tres años: HR=1,37; IC95%: 1,26-1,49) y la etiología isquémica (al año: HR=1,39; IC95%: 1,21-1,59; tres años: HR=1,44; IC95%: 1,33-1,57). La combinación del BRD y la etiología isquémica se asoció a cerca del doble de la mortalidad que en pacientes con BRI y etiología no isquémica (a los tres años 41,9% vs. 22,4%; $p<0,0001$)³³.

DISCUSIÓN

El objetivo de la terapia de resincronización cardíaca es intentar disminuir la disincronía electromecánica existente en el ventrículo izquierdo disfuncionante y con ello conseguir una mejoría en parámetros hemodinámicos y clínicos en el subgrupo de pacientes con IC sintomática, QRS ancho y deterioro severo de la función sistólica ventricular izquierda.

Cuando nos referimos a un paciente respondedor podemos hacerlo desde el punto de vista de eventos duros como la muerte o internación por IC o esperar una mejoría clínica en su clase funcional o una mejoría de parámetros ecocardiográficos como se evaluó, por ejem-

plo, en el estudio REVERSE¹⁸. Pero es difícil afirmar que la mejoría del remodelado o la disminución del *brain natriuretic peptide* (BNP), evaluado como punto final secundario en algunos estudios, genere mejoría clínica o disminución de eventos serios.

Por otro lado, a la ausencia de respuesta se le añaden los efectos negativos de las potenciales complicaciones relacionadas con la técnica de implante tanto en forma aguda como en el seguimiento.

El ECG es un método complementario económico y de fácil acceso que brinda información útil a la hora de evaluar pacientes con IC y permite, junto con criterios adicionales, seleccionar a los candidatos que podrían beneficiarse de la terapia de resincronización cardíaca.

El criterio electrocardiográfico de disincronía ventricular más importante es la duración del QRS. Importantes ensayos, entre ellos el COMPANION, CARE HF¹² y RAFT³¹, han demostrado el beneficio de la terapia en pacientes con QRS ancho. Un subestudio del REVERSE propone que el beneficio se incrementa con la mayor duración del QRS, dato que es apoyado por un metaanálisis realizado por Cleland et al²². A su vez, la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios han tenido BRI o trastorno de conducción intraventricular inespecífico, secundario a una anomalía de la conducción intraventricular izquierda. Un ejemplo de esto son los estudios MIRACLE y CARE-HF, donde aproximadamente el 70% de la población presentaba BRI. Numerosos trabajos han destacado el beneficio de la terapia en este subgrupo; incluso se observó que el beneficio de los pacientes con BRI era independiente de la duración del QRS según mostró el estudio MADIT-CRT en su segunda fase publicada en el año 2014²⁸.

Por otro lado, el subgrupo de pacientes con BRD se encuentra subrepresentado en los estudios y en ellos los resultados de la terapia de resincronización cardíaca no han sido favorables. En un análisis *post hoc* del estudio MADIT-CRT los pacientes sin BRI no solo no mostraron beneficio sino que además se evidenció una tendencia al perjuicio con la terapia de resincronización. Actualmente se encuentra en marcha el estudio ENHANCE-CRT, que tiene por objetivo evaluar la respuesta al resincronizador en pacientes sin BRI.

La mayoría de los estudios evidencian que un 30% de los pacientes a los que se les indica un resincronizador no tendrán respuesta al mismo. Debido a este número tan elevado de pacientes no respondedores, los costos y a los riesgos vinculados al procedimiento, se debería definir con mayor certeza los predictores que están vinculados al éxito de dicha terapia.

Como se mencionó en el desarrollo, no existe una respuesta lineal entre disincronía eléctrica y mecánica, contrariamente a lo que muchos piensan. Esto es apoyado por el metaanálisis realizado por Cleland et al., que postuló al QRS como un buen predictor de respuesta cuando su valor supera los 150 ms con una meseta una vez que alcanza los 180 ms²².

La disincronía puede existir a distintos niveles en el corazón: en las aurículas, entre aurículas y ventrículos y en el ventrículo (intraventricular, interventricular e intramural). Estos factores pueden ser los responsables de la variabilidad en la respuesta en los distintos individuos. De manera que reducir los trastornos de conducción que pueden ocurrir dentro del corazón a un patrón electrocardiográfico puede no ser representativo de los mismos. Con esta idea, surgieron diversos estudios que incluyeron criterios ecocardiográficos de disincronía para evaluar la respuesta a la resincronización tanto en pacientes con QRS ancho como angosto. Un ejemplo de ello son los estudios CARE HF y

el EchoCRT^{12,26}. El agregado de la disincronía mecánica a los criterios de inclusión de estos trabajos tampoco logró un impacto estadísticamente significativo a favor de la terapia de resincronización.

En definitiva, el criterio electrocardiográfico de un QRS ancho agrupa patrones de activación ventricular totalmente distintos y esto puede explicar por qué la duración del QRS basal no es un buen predictor por sí solo de mejoría con la terapia de resincronización cardíaca.

Analizar el valor de la duración y morfología del QRS resulta desafiante, ya que no solo el QRS puede estar influyendo en la no respuesta a la terapia, sino que un infarto previo, trastornos del ritmo como la fibrilación auricular, imposibilidades técnicas para la adecuada colocación del dispositivo, etc. pueden determinar la no respuesta.

Aunque sabemos que en presencia de un QRS ancho y BRI el mayor retraso se produce generalmente en la pared lateral, debemos tener presente que esto no es siempre así, ya que determinadas circunstancias, como un infarto previo, tienen comportamiento más errático e interferirán con la respuesta a la terapia.

Con todo lo desarrollado, podemos decir que existen muchos interrogantes en el tema: primero, la definición del paciente respondedor; segundo, sabemos que los estudios arrojan un beneficio en los pacientes con QRS mayor de 150 ms y BRI; pero en los que presentan un QRS entre 120-150 ms la evidencia no es del todo clara y en los que presentan bloqueo indeterminado o BRD el beneficio no se demostró. Si bien el QRS es importante en estos pacientes, no debemos olvidar otros parámetros, clínica, etiología, disincronía, etc., a la hora de indicar la colocación de un dispositivo, y analizar a cada paciente de forma individual y no tratar de ubicarlo en una indicación de una guía de práctica clínica.

CONCLUSIÓN

Las indicaciones actuales de la terapia de resincronización cardíaca se reservan para pacientes con IC sintomática, deterioro severo de la fracción de eyección, QRS mayor de 150 ms y BRI. Sin embargo, como hemos visto, los pacientes no siempre responden a la misma.

En este trabajo se ha presentado la evidencia existente sobre la morfología y el ancho del QRS en la predicción de respuesta a la resincronización. Utilizar estos parámetros de manera aislada sería muy simplista ya que existen otros factores que intervienen en la respuesta, tanto inherentes al paciente y su patología de base como los relacionados al procedimiento (anatomía de la vena coronaria, fibrosis en el sitio de implantación del catéter, experiencia del operador, complicaciones por desplazamiento, entre otros).

A pesar de los avances tecnológicos y el empeño puesto para el diagnóstico y evaluación de la disincronía ventricular, el método ideal no existe. Por ahora, el QRS mayor a 150 ms y el BRI en el ECG de superficie permanecen como los elementos más confiables para la selección de los pacientes que pueden responder a la resincronización cardíaca. Pero existe incertidumbre en los pacientes con QRS entre 120 y 150 ms, en aquellos con BRD y en la aplicabilidad y utilidad de los distintos métodos para medir disincronía por ecocardiograma.

Los objetivos actuales continúan siendo potenciar la respuesta a esta terapia en los pacientes con IC avanzada, pero la indicación debe ser adaptada a cada individuo y tener presente el ancho del QRS y el tipo de bloqueo que presenta podrá ayudarnos a definir una conducta que pueda cambiar el pronóstico en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Nul D, et al. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Arg Card* 2010;78(2):167-81.
- Doval H, Tajer C. Insuficiencia cardíaca crónica. En: Doval H, Mariani J, Belziti C, Grancelli H. *Evidencias en Cardiología: de los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas*. (Sexta edición, 2010, pp. 421-71.) Argentina, Editorial GEDIC.
- De la Serna F. *Epidemiología*. En: De la Serna F. *Insuficiencia Cardíaca Crónica*. (Tercera edición, 2010, pp. 1-12.) Argentina, CABA, Editorial Federación Argentina de Cardiología.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
- Trautmann SI, Kloss M, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002;4(5):371-8.
- Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiology* 2002;17(4):346-52.
- Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70(2):171-8.
- Moya-Mur JL, Pérez de Isla L, Blanco-Tirados BM, Zamorano JL, Hernández-Madrid A. Valoración ecocardiográfica de la asincronía. *Rev Esp Cardiol* 2005;5(8):35-45.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-94.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27(16):1928-32.
- Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14(6):628-34.
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):1834-43.
- Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126(7):822-9.
- Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. Insight from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(20):1837-46.
- Dauber C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Cerkenik J, St John Sutton M, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34(33):2592-9.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild to moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(25):2385-95.
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Daubert JC, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(46):3547-56.
- Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101(22):1800-6.
- Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357(24):2461-71.
- Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex < 120 milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation* 2013;127(8):873-81.
- Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36(30):1983-89.
- Zereba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, Mcnitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123(10):1061-72.
- Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370(18):1694-701.
- Adelstein EC, Saba S. Usefulness of baseline electrocardiographic QRS complex pattern to predict response to cardiac resynchronization. *Am J Cardiol* 2009;103(2):238-42.
- Hsing JM, Selzman KA, Leclercq C, Pires LA, McLaughlin MG, McRae SE, et al. Paced left ventricular QRS width and ECG parameters predict outcomes after cardiac resynchronization therapy PROSPECT-ECG Substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(6):851-7.
- Birmie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy results from the resynchronization-defibrillation for ambulatory heart failure trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1190-8.
- Dupont M, Rickard J, Baranowski B, Varma N, Dresing T, Gabi A, et al. Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(7):592-8.
- Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-Branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare Patients. *Circulation* 2010;122(20):2022-30.