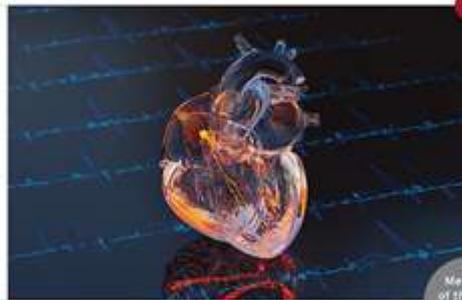


Volume **27** Number **3** March 2025
ISSN 1532-2092 (Online)
academic.oup.com/europace

 **EHRA**
European Heart
Rhythm Association

EP Europace

EHJ Arrhythmias and Electrophysiology



Editor-in-Chief:
Giuseppe Boriani

Executive Editors:
Elijah Behr
Jens Cosedis Nielsen
Luigi Di Biase
Katja Odening

Member
of the ESC
Journal
Family

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

 **ESC**
European Society
of Cardiology

Volumen 27
Número 3
Marzo de 2025

Dispositivos de estimulación ventricular biventricular frente a ventricular derecha en pacientes que se prevé que requerirán estimulación ventricular frecuente (BioPace)

Reinhard C. Funck, Hans-Helge Müller, Mauricio Lunati, Luc De Roy, Norbert Klein, Eckhard Meisel, Goran Milasinović, Mark D. Carlson, Michael Wittenberg, Gerhard Hindricks

EP Europace, Volumen 27, Número 3, marzo de 2025, euaf029, <https://doi.org/10.1093/europace/euaf029>

Publicado: 19 de marzo de 2025

Historial del artículo

Abstract

Objetivos

La estimulación del ventrículo derecho (VD) puede promover la disfunción del ventrículo izquierdo (VI). En particular, en pacientes con fracción de eyección del VI (FEVI) conservada, QRS estrecho y alta carga de estimulación ventricular prevista (HVPB), no existe evidencia de que la estimulación biventricular (BiV) pueda mejorar el pronóstico clínico. Por lo tanto, evaluamos si la implantación de un dispositivo de estimulación BiV (BiVPD) en comparación con un dispositivo de estimulación del VD (RVPD) puede mejorar el pronóstico clínico, principalmente en este tipo de pacientes.

Métodos y resultados

En el ensayo de estimulación biventricular para bloqueo auriculoventricular para prevenir la desincronización cardíaca BiVPD o una RVPD. Los criterios de valoración coprincipales fueron (i) el compuesto de tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca y (ii) el tiempo de supervivencia. *Analizamos a 1810 pacientes aleatorizados* (edad media: 73,5 años; sexo femenino: 31,7%; FEVI media 55,4%; QRS medio 118,4 ms), 902 a estimulación BiV y 908 a estimulación RV. Durante el seguimiento medio de 68,8 meses (5,75 años), la diferencia en el criterio de valoración principal compuesto entre ambos grupos [346 frente a 363 eventos, razón de riesgos [HR] 0,878; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,756-1,020; $P = 0,0882$) o en la mortalidad (305 frente a 307 muertes, HR 0,926; IC del 95%: 0,789-1,088; $P = 0,3492$) fue menor del 20%.

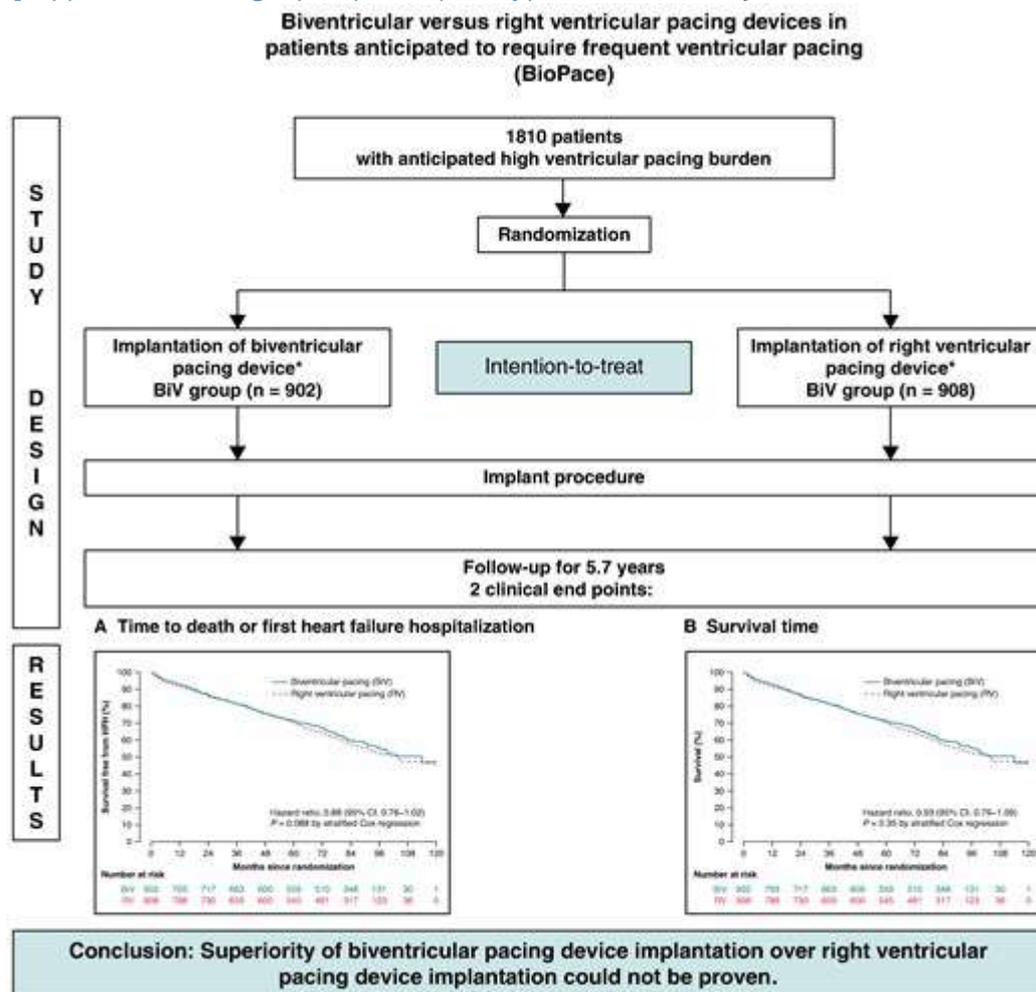
Conclusión

En pacientes, predominantemente con FEVI preservada, QRS estrecho y HVPB, no se pudo demostrar la superioridad del implante de dispositivos BiVPD en comparación con los dispositivos RVPD. La estimulación ventricular derecha podría ser menos perjudicial para este tipo de pacientes de lo que se suele sugerir, y la estimulación BiV primaria no mejora claramente su pronóstico clínico.

Registro de ensayos clínicos

Registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), número NCT00187278

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00187278>).



* pacemaker or primary preventive implantable cardioverter defibrillator (depending on guideline recommendation)

Resumen gráfico

[Estimulación cardíaca](#) , [Estimulación ventricular derecha](#) , [Miocardiopatía inducida por estimulación](#) , [Estimulación biventricular](#) , [Insuficiencia cardíaca](#) , [Mortalidad](#)

Tema:

- [fracción de eyección del ventrículo izquierdo](#)
- [miocardiopatía](#)
- [insuficiencia cardiaca](#)
- [ventrículo izquierdo](#)
- [ventrículo del corazón](#)
- [virus de inmunodeficiencia bovina](#)
- [mortalidad](#)
- [resultado del tratamiento](#)
- [fracción de eyección](#)
- [dispositivos médicos](#)
- [estimulación ventricular](#)
- [puntos finales sustitutos](#)

Sección de emisión:

[Investigación clínica](#)

¿Qué hay de nuevo?

- Para investigar los criterios de valoración clínicos, realizamos un análisis por intención de tratar en *1.810 pacientes que se preveía que tendrían una alta carga de estimulación ventricular*, la mayoría de ellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) (FEVI) preservada y QRS estrecho, que fueron asignados aleatoriamente a la implantación de un dispositivo de estimulación biventricular (BiV) o del ventrículo derecho (VD).
- La aleatorización del hardware antes de la implantación del dispositivo y la inclusión del procedimiento de implantación de los dispositivos RV y BiV en una fase bastante temprana de la implantación del cable VI en el análisis son criterios independientes de nuestro estudio en el campo de la miocardiopatía inducida por estimulación.
- El estudio fue diseñado para ser lo más cercano posible a la práctica clínica del mundo real, ya que la heterogeneidad habitual de pacientes con una carga de estimulación ventricular alta prevista se reflejó en gran medida en el estudio.
- Nuestros resultados no prueban la superioridad de la implantación preventiva del dispositivo BiV en comparación con los dispositivos RV en la reducción de los puntos finales clínicos: (i) muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca y (ii) tiempo de supervivencia.

Introducción

La estimulación del ventrículo derecho (VD) es el estándar actual para pacientes con bloqueo auriculoventricular sintomático. [1](#) Aunque esta modalidad de estimulación logra el objetivo principal de tratar la bradicardia, puede promover la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y la insuficiencia cardíaca en pacientes con [2](#), [3](#) o sin ella. [4-6](#) fracción de eyección del VI (FEVI) reducida preexistente. Este efecto se atribuye a la disincronía ventricular eléctrica y mecánica, similar a un bloqueo de la rama izquierda del haz de His, inducida por la estimulación del VD. [3](#), [7](#), [8](#)

La terapia de resincronización cardíaca imita las propiedades fisiológicas de la conducción interventricular y mejora la función del VI y los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, deterioro de la función del VI y duración prolongada del complejo QRS. [9-15](#) Por lo tanto, se recomienda la estimulación biventricular (BiV) para pacientes con deterioro de la función del VI y duración prolongada del complejo QRS que requieren estimulación ventricular frecuente. [1](#)

Por el contrario, como se destaca en las guías actuales, se desconoce si la estimulación BiV ejerce efectos beneficiosos en cuanto a resultados clínicamente relevantes en pacientes que requieren estimulación ventricular frecuente y que no necesariamente presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca, disfunción del VI o QRS prolongado antes de la implantación del dispositivo. Estudios más pequeños han reportado una reducción de la miocardiopatía inducida por la estimulación en este grupo de pacientes, [16-18](#) pero el impacto de la estimulación BiV preventiva, en comparación con la estimulación del VD, en resultados clínicos relevantes en esta población aún no se ha estudiado en un ensayo con la potencia estadística adecuada.

Estimulación biventricular para **el** bloqueo **auriculoventricular** para **prevenir** cardiopatías **por** (BioPace) [19](#) muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca y (ii) tiempo de supervivencia en pacientes que se prevé que requieran estimulación ventricular frecuente,

independientemente de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca, función VI o duración del QRS.

Métodos

Diseño del estudio

El estudio BioPace se diseñó como un estudio simple ciego, aleatorizado, controlado, internacional, multicéntrico y de grupos paralelos con evaluación ciega de los criterios de valoración. El diseño del estudio se ha descrito previamente.[19](#) El ensayo cumple con la Declaración de Helsinki, las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas y las normas 14155:2003 y 14155:2011 de la Organización Internacional de Normalización. Fue aprobado por el comité de ética de cada centro participante y por las autoridades reguladoras nacionales e institucionales correspondientes.

Pacientes

Se incluyeron 1834 pacientes con indicación de Clase I para un dispositivo de marcapasos permanente y una alta carga de estimulación ventricular prevista, independientemente de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca, la duración del complejo QRS, el tamaño o la función del VI o la presencia de ritmo sinusal. Los criterios de elegibilidad se han descrito previamente [19](#) y se enumeran en *la Tabla 1* y en el [Material complementario en línea, Apéndice](#) (Capítulo 3). Todos los pacientes incluidos en el análisis dieron su consentimiento informado por escrito.

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- 1. Presencia de una indicación de estimulación ventricular según las directrices actuales para la implantación de marcapasos cardíacos y necesidad de estimulación ventricular frecuente (o incluso permanente):

- a) bloqueo AV permanente de tercer grado o

- b) bloqueo AV intermitente de tercer grado en combinación con bloqueo AV de primer grado con un intervalo pQ ≥ 220 ms o

- c) bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II en combinación con bloqueo AV de primer grado con un intervalo pQ ≥ 220 ms o

- d) bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo I (si está indicado) en combinación con bloqueo AV de primer grado con un intervalo pQ ≥ 220 ms o

- e) bloqueo AV de primer grado con un intervalo pQ ≥ 220 ms e indicación de estimulación ventricular (incluye indicación de estimulación ventricular basada en un intervalo HV largo medido durante una prueba electrofisiológica invasiva) o

- f) síndrome del seno enfermo con bradicardia sinusal sintomática o paro sinusal como indicación primaria para la implantación del dispositivo en combinación con un bloqueo AV de primer grado largo con un intervalo pQ ≥ 220 ms o

- g) fibrilación auricular crónica (permanente) (aleteo o taquicardia) con una frecuencia cardíaca (ventricular) espontánea en reposo ≤ 60 /min o

- h) fibrilación auricular crónica (permanente) (aleteo o taquicardia) con una frecuencia cardíaca (ventricular) espontánea en reposo ≤ 75 lpm, si se planea iniciar o aumentar el tratamiento farmacológico con un efecto reductor de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo) durante el tiempo posterior a la implantación del marcapasos (es decir: betabloqueantes para la insuficiencia cardíaca y el control de la frecuencia).

- i) pacientes programados para ablación del nodo AV

- 2. Cualquier duración y morfología del QRS
-
- 3. FEVI (FEVI sin límite) medida mediante ecocardiografía (en al menos un plano, ya sea de cuatro o dos cámaras o vista apical del eje largo)
-
- 4. Consentimiento informado por escrito firmado del paciente o un familiar de primer grado para la participación en el estudio después de informar al paciente/familiar sobre los riesgos y el objetivo del estudio y la voluntad y capacidad de cumplir con las pruebas de seguimiento prescritas y el cronograma de evaluaciones.
-
- 5. Ausencia de un dispositivo de estimulación ventricular implantado (pueden incluirse pacientes con marcapasos auriculares y nueva necesidad de estimulación ventricular)
-

Criterios de exclusión

- 1. DAI o consideración para la implantación de un DAI por indicación de arritmia. Sin embargo, se permitirá la implantación de un DAI para la prevención primaria de muerte súbita cardíaca en pacientes con FEVI ≤ 35 % [de acuerdo con las directrices actuales para la implantación de dispositivos de arritmia (FEVI ≤ 30 %) y de acuerdo con los resultados del estudio SCD-Heft (FEVI ≤ 35 %)].
-
- 2. Dispositivo de estimulación ventricular implantado
-
- 3. Estado 1 para trasplante cardíaco y probabilidad de recibirlo en un plazo de 2 años (no se espera que estos pacientes cumplan con los requisitos de seguimiento descritos en este protocolo).
-
- 4. Evidencia de disfunción ventricular izquierda aguda y alta probabilidad de reversibilidad (por ejemplo, miocarditis aguda y taquicardiopatía).
-
- 5. Válvula tricúspide protésica implantada
-
- 6. Trastorno(s) musculoesquelético(s) grave(s)
-

- 7. Edad menor de 18 años

- 8. Embarazo actual o planificado en los próximos 6 meses

- 9. Participación actual o reciente (en los últimos 30 días) en cualquier otra investigación clínica

- 10. Esperanza de vida inferior a 6 meses

- 11. Incapacidad del paciente para comprender y completar de forma independiente el cuestionario de calidad de vida.

AV, auriculoventricular; HV, ventricular alto; DAI, desfibrilador cardioversor implantable; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Evolución del protocolo del estudio

La versión inicial del protocolo del ensayo clínico pretendía reclutar pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda ($FEVI \leq 45\%$). Debido al lento reclutamiento y a la aparición de nuevos datos sobre el deterioro de la función de bomba ventricular inicialmente normal debido a la estimulación frecuente del ventrículo derecho, el comité directivo revisó el protocolo en 2004 para incluir también a pacientes con FEVI normal y, además, para permitir la implantación de un desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardíaca. [20](#) Dado que los pacientes con función LV normal y, por lo tanto, una mortalidad esperada baja y un riesgo de hospitalización bajos se volvieron elegibles para el reclutamiento, el tamaño de la muestra del estudio se incrementó de 1200 a 1800 pacientes y la duración del seguimiento se prolongó hasta la observación de 635 muertes. Como entonces se esperaba que el estudio incluyera principalmente a pacientes con función LV preservada, los resultados funcionales específicos de la insuficiencia cardíaca, incluida la capacidad funcional y la calidad de vida, se eliminaron como criterios de valoración principales. El compuesto de muerte o primera hospitalización inducida por insuficiencia cardíaca se agregó como criterio de valoración

coprincipal para permitir la detección de insuficiencia cardíaca manifiesta. Durante todo el transcurso del ensayo, el comité directivo desconoció los resultados provisionales de ningún resultado ni las características de las pacientes agrupadas por grupo de tratamiento. Las modificaciones del protocolo se describen en detalle en el [Material complementario en línea](#), *Apéndice* (Capítulo 3).

Aleatorización y enmascaramiento

Los pacientes elegibles fueron asignados a estimulación BiV o VD en una proporción de 1:1 antes de la implantación del dispositivo. La aleatorización dinámica para equilibrar la asignación del tratamiento fue proporcionada centralmente por el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos de la Universidad Philips de Marburgo. Los participantes fueron cegados respecto al resultado de la aleatorización y al dispositivo implantado.

Procedimientos

Los procedimientos para la aleatorización balanceada y los ajustes en el análisis estadístico se adaptaron según las enmiendas del protocolo. Dependiendo del ritmo auricular y de acuerdo con las directrices, [21](#) pacientes recibieron dispositivos con o sin un cable auricular. Los dispositivos y cables implantados se han especificado anteriormente. Se buscaron [19](#) cables ventriculares izquierdos para ser implantados en venas laterales y posterolaterales. Los cables ventriculares derechos se permitieron en el ápex y en posiciones alternativas. Los métodos para optimizar la sincronía auriculoventricular, así como la terapia médica, se dejaron a discreción del cardiólogo tratante y se recomendó la terapia médica óptima para la insuficiencia cardíaca. Los criterios predefinidos para los cambios conformes al protocolo de estimulación RV a BiV fueron tres hospitalizaciones debido al deterioro de la insuficiencia cardíaca en Clase IV de la New York Heart Association o la necesidad de soporte inotrópico intravenoso.

El seguimiento después de la implantación del dispositivo consistió en visitas a la clínica en los meses 1, 3, 6 y 12 y cada 12 meses a partir de entonces, y un seguimiento telefónico cada 6 meses entre las visitas a la clínica para explorar el estado vital de los pacientes y recopilar información sobre hospitalizaciones y eventos adversos.

Resultados

Hubo dos criterios de valoración coprincipales: (i) tiempo hasta la muerte o la hospitalización por insuficiencia cardíaca y (ii) tiempo de supervivencia. Los criterios de valoración secundarios predefinidos incluyeron tiempo hasta la muerte cardiovascular o la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, tiempo hasta la muerte cardiovascular, éxito de la implantación del cable LV, capacidad funcional a los 12 y 24 meses evaluada mediante la prueba de marcha de 6 minutos, calidad de vida a los 12 y 24 meses evaluada mediante el Cuestionario Minnesota Living with Heart Failure, número, incidencia y duración de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, por eventos cardiovasculares y por cualquier motivo, número e incidencia de muertes por insuficiencia cardíaca, por eventos cardiovasculares y por cualquier motivo, conversión a fibrilación auricular permanente, eventos adversos del procedimiento de implantación, el cable LV y todos los cables. Los criterios de valoración definidos *post hoc* incluyeron tiempo hasta la manifestación de la insuficiencia cardíaca que conduce a la muerte o la hospitalización, porcentaje de estimulación ventricular, funcionamiento de los cables LV y tasa de infecciones del sistema de estimulación.

Análisis estadístico

El ensayo se diseñó para tener una potencia del 80 % en una prueba de log-rank bilateral con un nivel de error de tipo I del 5 % para detectar una reducción del riesgo mediante la estimulación BiV a 0,8 en términos del cociente de riesgos instantáneos (HR) en relación con la estimulación VD para cada uno de los criterios de valoración principales de tiempo hasta el evento, lo que requirió la observación de 635 eventos. El error de tipo I

para las pruebas múltiples se controló rigurosamente con un nivel de significancia del 5 % mediante pruebas jerárquicas. Se planeó evaluar primero el criterio de valoración compuesto después de 635 eventos compuestos. En caso de significancia, se pretendía evaluar el tiempo de supervivencia después de que se hubieran observado 635 muertes. Incorporando factores pronósticos, el análisis confirmatorio utilizó los 16 estratos predefinidos (véase [Material complementario en línea, Apéndice](#), Capítulo 3) y la edad para un ajuste adicional dentro de la regresión de Cox estratificada. Se esperaba observar el número de 635 eventos del criterio de valoración principal compuesto para finales de mayo de 2014. Al realizar las adaptaciones de diseño, se controló el error de tipo I respetando el principio de probabilidad de rechazo condicional. [22](#), [23](#)

Los criterios de valoración del tiempo transcurrido hasta el evento se analizaron por intención de tratar mediante el método de Kaplan-Meier y se aplicaron la prueba de log-rank estratificada y los modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados para evaluar las diferencias y estimar los HR con intervalos de confianza (IC) del 95% para la comparación de los grupos de terapia. El análisis confirmatorio comprende los dos criterios de valoración coprincipales. Para la descripción de los rasgos cuantitativos, se proporcionó la media \pm desviación estándar (DE), y las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba *t*, excepto para los rasgos con distribución asimétrica, en cuyo caso se aplicó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. Para los rasgos categóricos, se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias entre los grupos.

Los fallos de los implantes y el estado funcional de los dispositivos implantados a los 3 meses de la implantación inicial se describieron según los intentos de implantación de BiV o RV. Las causas de fallecimiento y hospitalización fueron evaluadas por un comité independiente de evaluación de criterios de valoración. Un Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente supervisó la realización del ensayo.

Los análisis se realizaron con SAS, versiones 9.3 y 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.), StatXact de Cytel Studio, versión 6.3.0 (Cytel Studio;

Cytel Corporation, Cambridge, MA, EE. UU.) y el Proyecto R para Computación Estadística.

El estudio está registrado con el identificador [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00187278): NCT00187278.

Papel de la fuente de financiación

El comité directivo y el estadístico del estudio diseñaron el estudio y redactaron el protocolo en colaboración con representantes del Centro de Ensayos Clínicos (KKS) de Marburgo y la entidad financiadora. Esta última se encargó del seguimiento clínico, la recopilación de datos y la notificación de problemas de seguridad. La aleatorización, la gestión y el análisis de datos fueron realizados de forma centralizada por el KKS.

Los miembros del comité directivo y del Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos, los colaboradores involucrados del KKS y los representantes del financiador tuvieron pleno acceso a los datos, y todos los autores tuvieron la responsabilidad final de la decisión de enviarlos para su publicación.

Resultados

Desde mayo de 2003 hasta septiembre de 2007, *1833 pacientes* fueron aleatorizados en 94 hospitales en 15 países: 915 a BiV y 918 a estimulación ventricular derecha (VD). Debido a la falta de consentimiento informado por escrito, un total de 902 pacientes fueron analizados finalmente en el grupo BiV y 908 en el grupo de estimulación ventricular derecha (Figura [1](#)). Entre las características basales, observamos edad avanzada ($73,5 \pm 9,2$ años), 31,7% mujeres, FEVI preservada ($55,4 \pm 12,2\%$) y principalmente un complejo QRS estrecho ($118,4 \pm 30,5$ ms). Las características basales e indicaciones para la estimulación permanente se muestran en *la Tabla [2](#)*. Los pacientes fueron seguidos hasta finales de mayo de 2014 (seguimiento medio de 68,8 meses).

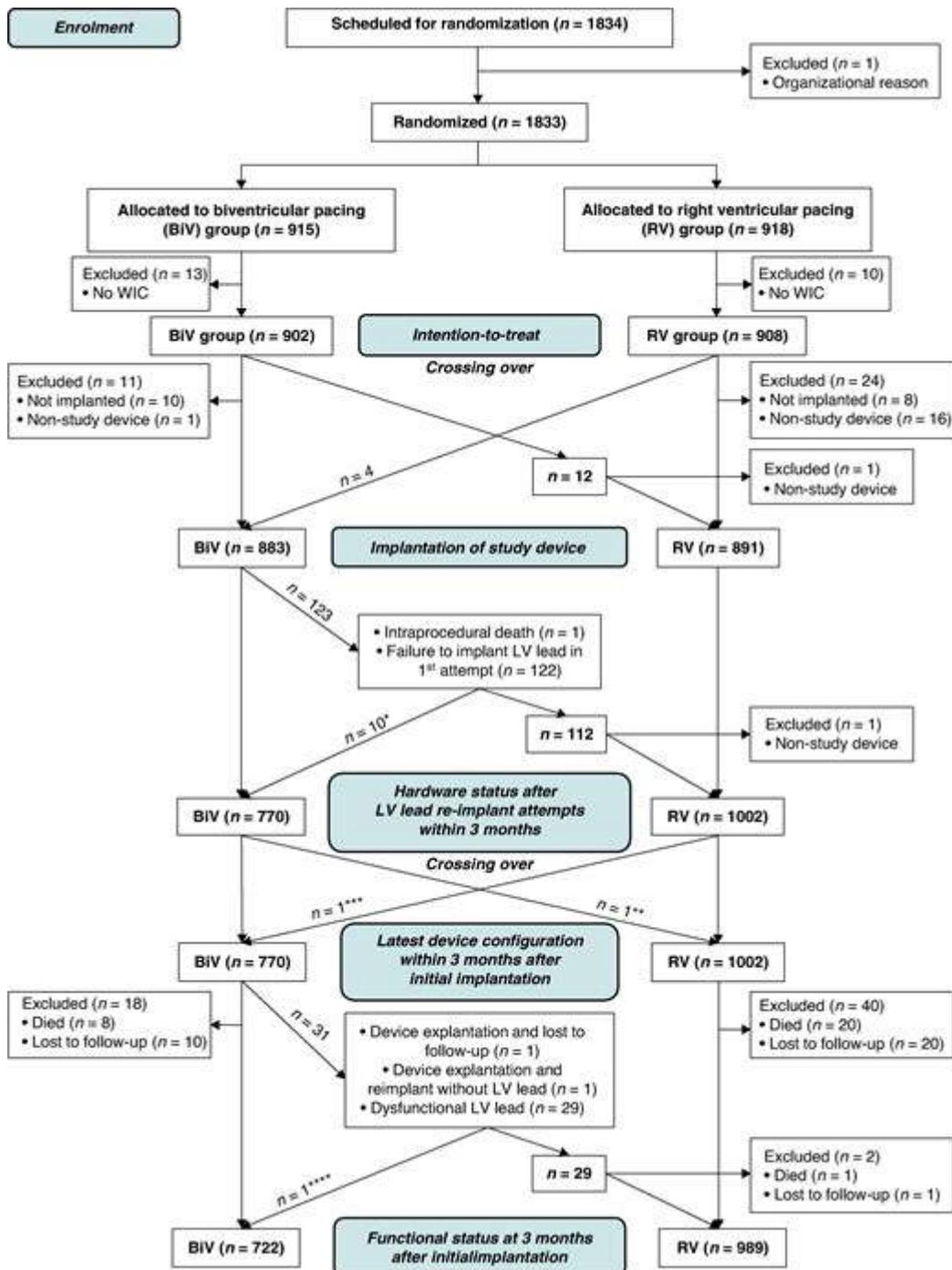


Figura 1

Perfil del ensayo que representa la aleatorización de pacientes, la implantación del dispositivo, los intentos de reimplantación, el estado del hardware y el estado funcional a los 3 meses del implante inicial. * Implante exitoso del electrodo del VI en el segundo intento dentro de los 3 meses posteriores al implante inicial. ** Desactivación del electrodo del VI inmediatamente después del implante (el paciente recibió el dispositivo BiV a pesar de haber sido aleatorizado a RV). *** Actualización a BiV dentro de los primeros 3 meses posteriores al implante inicial (decisión del

médico). **** Pérdida de la captura ventricular izquierda y reimplantación del electrodo del VI 2 días después del implante inicial. BiV: biventricular; VI: ventrículo izquierdo; RV: ventrículo derecho; WIC: consentimiento informado por escrito.

Tabla 2

Características basales e indicaciones para la implantación del dispositivo

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Edad—año	73,5 ± 9,2	73,3 ± 9,3	73,8 ± 9,0
Hombres—n.º (%)	1236 (68.3)	612 (67,4)	624 (69.2)
Índice de masa corporal—kg/m ²	27,4 ± 4,5	27,5 ± 4,7	27,4 ± 4,3
Estimulación ventricular al mes—% a	88.3 (56, 91, 99)	86.4 (48, 88, 99)	90.2 (67, 93, 99)
Estimulación ventricular al mes ≥ 90%—n.º (%)	1249 (77.1)	592 (73.7)	657 (80.3)
Enfermedades cardíacas subyacentes—n.º (%)	1143 (63.1)	572 (63.0)	571 (63.3)
Enfermedad cardíaca isquémica	548 (30.3)	274 (30.2)	274 (30.4)
Enfermedad cardíaca hipertensiva	543 (30.0)	281 (30.9)	262 (29.0)
Miocardiopatía dilatada	94 (5.2)	43 (4.7)	51 (5.7)
Valvulopatía	335 (18.5)	170 (18.7)	165 (18.3)
Infarto de miocardio previo	308 (17.0)	162 (17.8)	141 (15.6)

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Factores de riesgo cardiovascular—n.º (%)			
Hipertensión	1362 (75.3)	696 (76.7)	666 (73.8)
Diabetes mellitus	506 (28.0)	255 (28.1)	251 (27.8)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)—%	55,4 ± 12,2	55,5 ± 12,4	55,3 ± 12,1
Pacientes con—n.º (%)			
FEVI ≤ 35%	152 (8.4)	74 (8.1)	78 (8.6)
35% < FEVI ≤ 50%	419 (23.1)	221 (24.3)	198 (22.0)
FEVI > 50%	1239 (68,5)	613 (67.5)	626 (69.4)
Duración del QRS (ms)	118,4 ± 30,5	118,8 ± 30,3	118,1 ± 30,8
Pacientes con—n.º (%)			
QRS ≤ 120 ms	1142 (63.1)	571 (62.9)	571 (63.3)
120 ms < QRS ≤ 150 ms	366 (20.2)	190 (20.9)	176 (19.5)
QRS > 150 ms	302 (16.7)	147 (16.2)	155 (17.2)
Bloqueo de rama izquierda—n.º (%)	316 (17.5)	166 (18.3)	150 (16.6)
Arritmias auriculares—n.º (%)	450 (24.9)	225 (24.8)	225 (24.9)
Programado para CIE—n.º (%)	48 (2.7)	22 (2.4)	26 (2.9)

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Indicaciones para la implantación del dispositivo—n.º (%)			
• Bradicardia persistente	1121 (61.9)	568 (62.6)	553 (61.3)
AVB avanzado ^b	822 (45.4)	421 (46.4)	401 (44.5)
Taquiarritmias auriculares con frecuencia ventricular lenta sintomática ^c	299 (16.5)	147 (16.2)	152 (16.9)
• Bradicardia intermitente	687 (38.0)	338 (37.2)	349 (38,7)
BAV paroxístico de segundo o tercer grado con intervalo PR largo ^d	465 (25.7)	228 (25.1)	237 (26.3)
SSS sintomático con intervalo PR largo	222 (12.3)	110 (12.1)	112 (12.4)
• Desconocido	2 (0,1)	2 (0,2)	0 (0.0)

Presentación de características: cuantitativa como media ± DE, categórica como n.º (%).

BAV, bloqueo auriculoventricular; BiV, biventricular; CDI, desfibrilador cardioversor implantable; IM, infarto de miocardio; RV, ventrículo derecho; SSS, síndrome del seno enfermo.

^{una} media (percentil 10, primer cuartil, mediana) ya que la distribución está sesgada hacia valores más bajos.

^b Incluye pacientes con BAV de tercer grado permanente, con BAV de segundo grado tipo II con intervalo PR ≥ 220 ms o con ablación del nódulo AV.

^c Incluye pacientes con fibrilación y aleteo auricular con frecuencias ventriculares en reposo ≤ 60 lpm o con frecuencias ventriculares en reposo ≤ 75 lpm y necesidad de terapia cronotrópica negativa.

^d Incluye pacientes con BAV de primer grado con intervalo PR ≥ 220 ms e indicación de estimulación ventricular, como intervalo HV largo medido durante una prueba electrofisiológica invasiva.

Los dispositivos se implantaron una mediana de 2 y 1 días después de la aleatorización en el grupo de estimulación BiV y VD, respectivamente. En seis pacientes, los intentos iniciales de implantación se realizaron entre 99 y 161 días después de la aleatorización. Ciento sesenta y seis dispositivos de estudio de estimulación VD unicamerales [18,6 %, 163 marcapasos y 3 desfibriladores automáticos implantables (DAI)] y 725 bicamerales (81,4 %, 702 marcapasos y 23 DAI) se implantaron con éxito en 891 pacientes. De ellos, 880 se habían aleatorizado inicialmente a estimulación VD y 11 a BiV. Los dispositivos de estudio biventricular se implantaron con éxito en el primer intento en 760 de 883 pacientes (86,1 %). De estos 883 pacientes, 879 se habían aleatorizado inicialmente a estimulación BiV y 4 a estimulación VD. En 10 pacientes, el cable LV se implantó en un segundo intento dentro de los tres meses posteriores al primer intento (tasa general de éxito del implante BiV del 87,2%). Dentro de los primeros 3 meses después del implante exitoso de BiV, el dispositivo BiV se explantó debido a una infección en un paciente, y en otro paciente, el dispositivo BiV implantado inicialmente se degradó a estimulación RV debido al desprendimiento del cable LV. Durante el mismo período, se documentaron disfunciones del cable LV en 29 pacientes (3,8%). A los 3 meses después del implante, 722 y 989 pacientes con dispositivos de estudio estaban funcionalmente en estimulación BiV y RV efectiva, respectivamente (*Figura 1* ; [Material complementario en línea](#) , *Apéndice* , Capítulo 8.1).

Más de 3 meses después de la implantación inicial, hubo 55 cruces de estimulación BiV a RV y 52 cruces de estimulación RV a BiV (ver [Material complementario en línea](#) , *Tabla S6* , para más detalles; véase también [Material complementario en línea](#) , *Apéndice*). Los cambios de

estimulación BiV a VD se debieron principalmente a fallos del implante y a la disfunción de los electrodos del VI. De los 52 cambios de estimulación VD a BiV ocurridos después de 3 meses del implante inicial, 6 pacientes fueron aleatorizados inicialmente a estimulación BiV, 3 fueron cambios según el protocolo, 14 por indicación clínica según el IEAC y 29 por criterio médico. *En total, 258 pacientes de la cohorte por intención de tratar (14,3%) cambiaron de estimulación: 208 (23,1%) de BiV a VD y 50 (5,5%) viceversa.*

En ambos grupos de estudio, independientemente de la FEVI, la mayoría de los electrodos del ventrículo derecho se implantaron en el ápex del ventrículo derecho (>80%). Las posiciones septales fueron ligeramente más frecuentes en el grupo BiV que en el grupo VD (*Tabla 3*). En total, se perdieron 51 y 49 pacientes del grupo BiV y del grupo VD, respectivamente.

Tabla 3

Posiciones de los cables del ventrículo derecho en ambos brazos en relación con la FEVI ≤50% y >50%

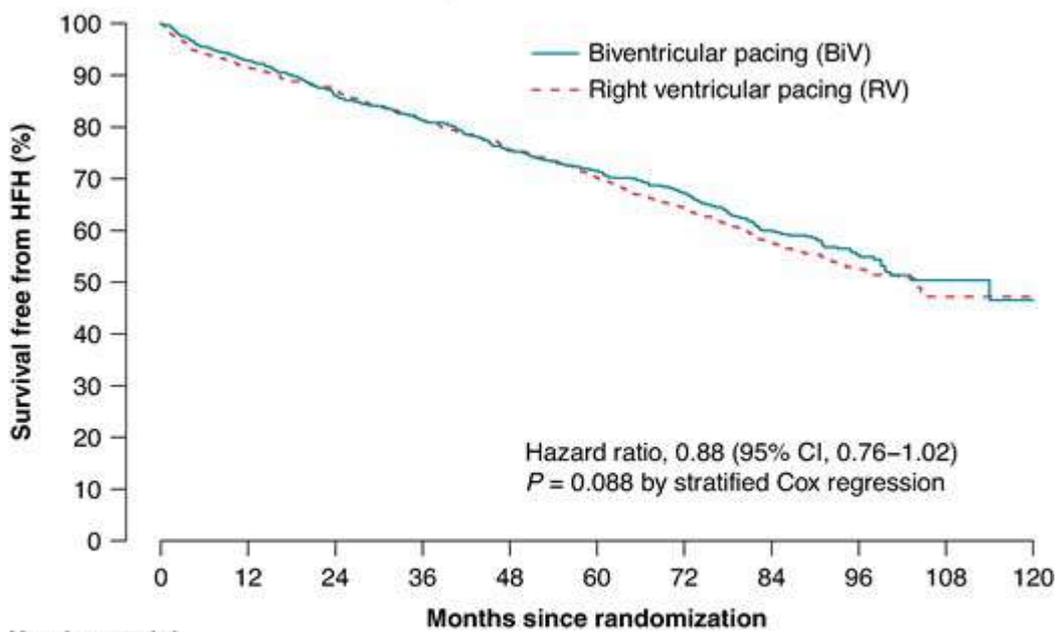
Posición principal	BiV (n = 902)		RV (n = 908)	
	FEVI ≤ 50% (n = 306)	FEVI > 50% (n = 596)	FEVI ≤ 50% (n = 308)	FEVI > 50% (n = 600)
Apical	247 (80,7%)	487 (81,7%)	264 (85,7%)	530 (88,3%)
Septal	37 (12,1%)	72 (12,1%)	28 (9,1%)	42 (7,0%)
Otra pos.	14 (4,6%)	29 (4,9%)	12 (3,9%)	20 (3,3%)
Dispositivo no implantado/no objeto de estudio, etc.	8 (2,6%)	8 (1,3%)	4 (1,3%)	8 (1,3%)

BiV, biventricular; RV, ventrículo derecho; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Criterios de valoración principales

Los eventos coprimarios de punto final compuesto ocurrieron en 709 pacientes (muerte en 449 pacientes y primera hospitalización por insuficiencia cardíaca en 260 pacientes), concretamente en 346 de 902 pacientes (38,4 %) asignados al grupo de estimulación BiV (muerte en 226 pacientes y primera hospitalización por insuficiencia cardíaca en 120 pacientes) y en 363 de 908 pacientes (40,0 %) asignados a estimulación RV (muerte en 223 pacientes y primera hospitalización por insuficiencia cardíaca en 140 pacientes). El HR fue de 0,878 (IC del 95 %: 0,756-1,020) sin significación estadística entre ambos grupos de estudio ($P = 0,0882$; *Figura 2A*; *Tabla 4*; [Material complementario en línea](#), *Figura S1*).

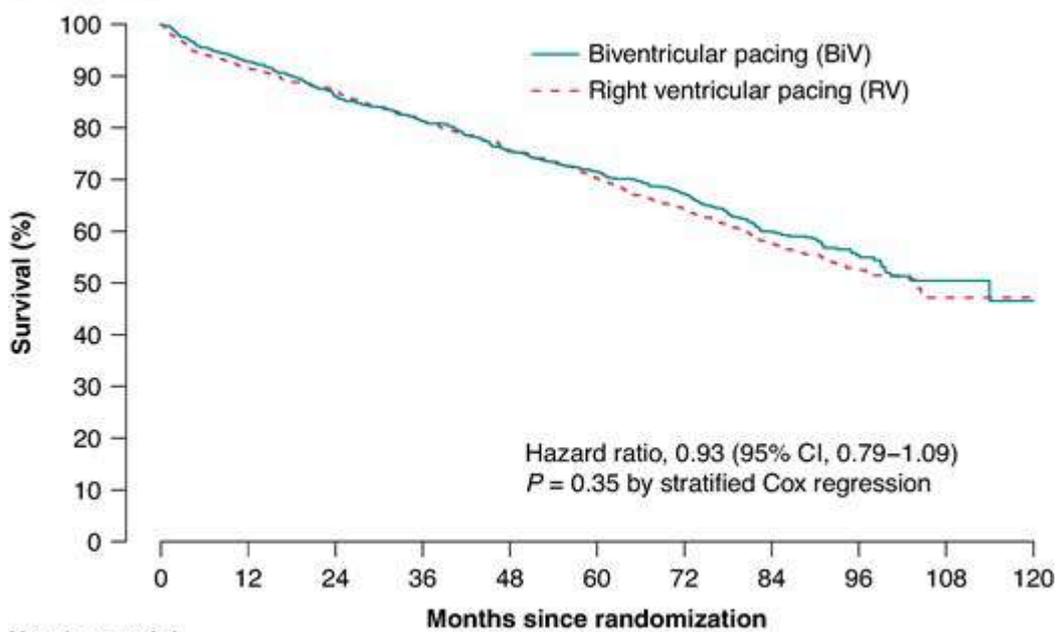
A Time to death or heart failure hospitalization



Number at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
BiV	902	793	717	663	600	559	510	348	131	30	1
RV	908	788	730	659	600	545	481	317	123	36	0

B Survival time



Number at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
BiV	902	793	717	663	600	559	510	348	131	30	1
RV	908	788	730	659	600	545	481	317	123	36	0

Figura 2

(A) Tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización. (B) Tiempo de supervivencia. Se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier para la comparación de pacientes con estimulación ventricular derecha (VD) y

ventricular derecha (BiV). BiV: biventricular; IC: intervalo de confianza; VD: ventrículo derecho.

Tabla 4

Tiempo primario, secundario y explicativo para los resultados del evento

Resultado	Estimulación BiV (n = 902)			Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)			Razón
	Subgrupo de FEVI			Subgrupo de FEVI			Subg
	≤35% (n = 78)	36%–50% (n = 198)	>50% (n = 626)	≤35% (n = 74)	36%–50% (n = 221)	>50% (n = 613)	≤35% (n = 152)
Número de pacientes con eventos (%) ^a							
Resultados primarios							
• Hora de morir	46 (59.0)	75 (37,9)	184 (29.4)	39 (52.7)	81 (36.7)	187 (30.5)	1,09 (0,69)
• Tiempo hasta la muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca	51 (65.4)	88 (44.4)	207 (33.1)	48 (64,9)	102 (46.2)	213 (34.7)	0,83 (0,54)
Resultados secundarios							
• Tiempo hasta la muerte cardiovascular	23 (29.5)	26 (13.1)	58 (9.3)	17 (23.0)	31 (14.0)	58 (9.5)	1,31 (0,67)
• Tiempo hasta la muerte	33 (42.3)	51 (25.8)	96 (15.3)	32 (43.2)	62 (28.1)	103 (16.8)	0,79 (0,47)

Resultado	Estimulación BiV (n = 902)		Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)			Razón
	Subgrupo de FEVI		Subgrupo de FEVI			Subg
	≤35% (n = 78)	36%–50% (n = 198)	>50% (n = 626)	≤35% (n = 74)	36%–50% (n = 221)	>50% (n = 613)
Número de pacientes con eventos (%) ^a						

cardiovascular
o la
hospitalización
por
insuficiencia
cardíaca

Resultado explicativo

<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta la manifestación de insuficiencia cardíaca que conduce a la muerte o a la hospitalización 	30 (38,5)	40 (20.2)	68 (10.9)	32 (43.2)	52 (23.5)	76 (12.4)	0,75 (0,44)
--	--------------	-----------	--------------	--------------	-----------	--------------	----------------

BiV, biventricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho.

^{un} porcentaje de cada subgrupo.

En el segundo criterio de valoración coprimario, el tiempo de supervivencia, se observaron 612 muertes, 305 de 902 pacientes (33,8 %) asignados a estimulación BiV y 307 de 908 (33,8 %) asignados a estimulación RV. El HR fue de 0,926 (IC del 95 %: 0,789-1,088), también

sin significación estadística entre ambos brazos del estudio ($P = 0,3492$; *Figura 2B*; *Tabla 4*; [Material complementario en línea](#), *Figura S2*).

Debido al considerable número de cruces, se realizó un análisis de sensibilidad y un análisis de pacientes tratados. Estos no revelaron diferencias relevantes en comparación con el análisis por intención de tratar (véase [Material complementario en línea](#), *Apéndice*, Capítulo 8.5). Además, el análisis del subgrupo de pacientes con porcentajes de estimulación ventricular de al menos el 90% al mes de la implantación del dispositivo no arrojó resultados sustancialmente diferentes.

Criterios de valoración secundarios

Respecto al tiempo hasta la muerte cardiovascular, la HR fue de 0,969 (IC 95% 0,737–1,274; *Tabla 4*; [Material complementario en línea](#), *Figuras S5 y S6*), y respecto al punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, el HR fue 0,857 (IC del 95 % 0,697–1,052; *Tabla 4*; [Material complementario en línea](#), *Figuras S3 y S4*). Prácticamente no se observaron diferencias entre ambos grupos de estudio en las distancias recorridas en la prueba de marcha de 6 minutos ni en los resultados del Cuestionario de Minnesota para la Insuficiencia Cardíaca (*Tabla 5*). El tiempo de hospitalización y la mortalidad por eventos cardiovasculares también fueron prácticamente iguales en ambos grupos de estudio (*Tabla 5*).

Tabla 5

Criterios de valoración secundarios

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)		Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)	
Dist. cubierta en 6MWT a los 12 meses (m)	371,3 128,9/1347	±	371,3 ± 128,8/672	371,2 129,1/675	±

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
FEVI ≤ 35%	345,9 ± 137,6/98	354,9 ± 127,3/51	336,2 ± 148,7/47
35% < FEVI ≤ 50%	357,4 ± 122,8/297	357,6 ± 121,5/155	357,1 ± 124,7/142
FEVI > 50%	378,2 ± 129,3/952	377,7 ± 131,0/466	378,7 ± 127,7/486
Dist. cubierta en 6MWT a los 24 meses (m)	372,9 ± 129,6/1206	369,3 ± 127,2/614	376,5 ± 132,0/592
FEVI ≤ 35%	362,4 ± 127,9/73	357,3 ± 136,6/37	367,6 ± 120,0/36
35% < FEVI ≤ 50%	357,0 ± 130,0/262	357,8 ± 131,9/143	356,0 ± 128,3/119
FEVI > 50%	378,5 ± 129,3/871	374,1 ± 124,8/434	382,8 ± 133,6/437
MLWHFQ a los 12 meses	15,7 ± 15,4/1439	16,0 ± 15,4/724	15,3 ± 15,5/715
FEVI ≤ 35%	21,4 ± 18,0/105	22,0 ± 18,5/54	20,7 ± 17,6/51
35% < FEVI ≤ 50%	17,5 ± 16,9/318	18,0 ± 17,3/168	16,9 ± 16,4/150
FEVI > 50%	14,5 ± 14,5/1016	14,7 ± 14,2/502	14,3 ± 14,8/514
MLWHFQ a los 24 meses	17,4 ± 17,1/1337	17,5 ± 17,6/662	17,3 ± 16,6/675
FEVI ≤ 35%	21,8 ± 19,0/90	22,4 ± 20,2/40	21,2 ± 18,1/50
35% < FEVI ≤ 50%	20,6 ± 18,1/301	20,6 ± 18,6/158	20,6 ± 17,6/143
FEVI > 50%	15,9 ± 16,3/946	16,0 ± 16,8/464	15,9 ± 15,9/482

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Hospitalizaciones (n° de pacientes en riesgo)	1787	899	888
Insuficiencia cardíaca como causa principal, HHF			
Número de hospitalizaciones	409	217	192
Incidencia (hospital/paciente año)	0.040	0.043	0.037
Duración (días/año paciente)	0.40	0.40	0.39
Número con razón desconocida a	39	19	20
Número con razón inclasificable a	28	14	14
Causada por un CVE, HCVE			
Número de hospitalizaciones	1648	823	825
Incidencia (hospital/paciente año)	0.162	0.162	0.161
Duración (días/año paciente)	1.51	1.52	1,50
Número con razón desconocida a	39	19	20
Número con razón inclasificable a	28	14	14

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Cualquier razón, HAR			
Número de hospitalizaciones	4199	1987	2212
Incidencia (hospital/paciente año)	0.412	0.392	0.432
Duración (días/año paciente)	3.93	3.72	4.14
Muertes (n.º de pacientes en riesgo)	1810	908	902
Causada por insuficiencia cardíaca, DHF			
Número de muertes	110	53	57
Incidencia (muertes/año paciente)	0.0108	0.0104	0.0111
Número con razón inclasificable	155	88	67
Causada por un CVE, DCVE			
Número de muertes	213	106	107
Incidencia (muertes/año paciente)	0.0208	0.0208	0.0208
Número con razón desconocida	111	61	50
Número con razón inclasificable	31	20	11

Característica	Todos los pacientes (n = 1810)	Estimulación del ventrículo derecho (n = 908)	Estimulación BiV (n = 902)
Cualquier razón, DAR			
Número de muertes	612	307	305
Incidencia (muertes/año paciente)	0.0598	0.0604	0.0593
Conversión a AF permanente			
Total	167	91	76
6 meses	18/1541	4/766	14/775
12 meses	23/1497	10/742	13/755
24 meses	12/1398	9/695	3/703
36 meses	23/1242	11/617	12/625
48 meses	24/1073	12/543	12/530
60 meses	21/959	11/485	10/474
72 meses	23/854	16/416	7/438
84 meses	12/546	10/265	2/281
96 meses	8/212	7/98	1/114
108 meses	3/70	1/38	2/32
120 meses	0/4	0/2	0/2

6MWT, prueba de caminata de 6 minutos; BiV, biventricular; CVE, evento cardiovascular; DAR, muerte causada por cualquier motivo; DCVE, muerte causada por evento cardiovascular; DHF, muerte causada por insuficiencia cardíaca; HAR, hospitalización por cualquier motivo; HCVE, hospitalización por evento cardiovascular; HHF, hospitalización por

insuficiencia cardíaca; MLWHFQ, Cuestionario de vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota; FA permanente, definida como la aparición de fibrilación auricular después del implante inicial de ECG de 12 derivaciones en dos visitas posteriores, documentada mediante un implante de ECG de 12 derivaciones en dos visitas posteriores, presentación de tN.^o total de conversiones y n.^o de conversiones/n.^o de pacientes con ritmo disponible para cada visita en la que se realizó el ECG; presentación de 6MWT y MLWHFQ, media \pm DE/n.^o de pacientes evaluados; RV, ventrículo derecho.

^a Los pacientes con razones desconocidas e inclasificables enumerados bajo HHF y HCVE son los mismos.

Puntos finales definidos *post hoc*

El cociente de riesgos para el punto final explicativo tiempo hasta la manifestación de insuficiencia cardíaca que resultó en muerte u hospitalización fue de 0,814 (IC del 95 % 0,646–1,026; [Tabla 4](#); [Material complementario en línea](#), [Figuras S7](#) y [S8](#)).

El porcentaje medio de estimulación ventricular fue $\geq 98,0$ % en ambos brazos del estudio ([Tabla 2](#); [Material complementario en línea](#), [Figura S9](#) y [Tabla S1](#)) a lo largo del estudio.

Los análisis de subgrupos que describen la heterogeneidad de los efectos del tratamiento con respecto a factores como la FEVI utilizada para el ajuste de los resultados del tiempo hasta el evento se pueden encontrar en [la Tabla 4](#) y en [Material complementario en línea](#), [Figuras S1](#), [S2](#), [S4](#), [S6](#), y [S8](#).

En [la Tabla 4](#) se presenta un análisis de los resultados primarios, secundarios y explicativos del tiempo hasta el evento en los grupos de pacientes con diferentes rangos de FEVI.

Los análisis de subgrupos que describen la heterogeneidad con respecto a la FEVI en el porcentaje de estimulación ventricular muestran altas cargas de estimulación ventricular durante todo el período de estudio (ver [Material complementario en línea](#), [Figuras S9–S12](#) y [Tablas S1–S4](#)).

Eventos adversos

Se produjeron un total de 4050 eventos adversos graves, 2111 en el grupo de estimulación BiV y 1939 en el grupo de estimulación RV, y aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con un cable VI (ver [Material complementario en línea, Tablas S7 y S9](#)). La mayoría de los eventos adversos graves fueron hospitalizaciones. La tasa de pacientes con infección grave relacionada con el dispositivo fue del 1,66 % (30 de 1810 pacientes), del 1,43 % en el grupo de RV (13 pacientes) y del 1,88 % en el grupo de BiV (17 pacientes); el riesgo absoluto aumentó un 0,45 % (IC del 95 %: -0,72 a 1,63 %; $P= 0,47$). La mayoría de los eventos adversos asociados al electrodo del VI no fueron graves (véase [Material complementario en línea, Tablas S8 y S10](#)).

Discusión

Los resultados de nuestro ensayo por intención de tratar que incluyó la aleatorización del hardware previo al implante, y por ende el procedimiento de implante, no demostraron superioridad de la estimulación BiV sobre la estimulación RV en pacientes en su mayoría sin insuficiencia cardíaca manifiesta, con FEVI preservada, duración normal del QRS y alta carga de estimulación ventricular. Los efectos que observamos fueron menores que la diferencia detectable predefinida de una reducción del 20% de los riesgos de experimentar (i) el compuesto de muerte y primera hospitalización por insuficiencia cardíaca y (ii) muerte, cada uno con una potencia del 80%. Las reducciones respectivas que observamos fueron solo del 12,2 y el 7,4%. Además, los análisis de subgrupos predefinidos de pacientes con diferentes rangos de FEVI ([Tabla 2](#)) corroboraron los hallazgos del análisis principal con respecto a los resultados primarios y secundarios.

Estudios previos han demostrado la superioridad de la estimulación BiV sobre la estimulación VD en pacientes con indicación de estimulación ventricular permanente y *deterioro* de la función ventricular izquierda (VI). Basándose en modelos bayesianos, el ensayo BLOCK-HF

(Estimulación Biventricular para Bloqueo Auriculoventricular y Disfunción Sistólica) [24](#) mostró una reducción en el criterio de valoración principal compuesto, consistente en el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa, una visita a urgencias por insuficiencia cardíaca que requirió terapia intravenosa o un aumento de al menos el 15 % del índice de volumen telesistólico del VI, en comparación con el valor obtenido en la aleatorización. Esto se debió principalmente a una reducción de los eventos relacionados con la insuficiencia cardíaca.

A diferencia de los pacientes con *deterioro* de la función ventricular izquierda, indicación de marcapasos cardíaco y alta carga prevista de marcapasos ventricular, solo hay datos muy limitados sobre el impacto potencial de la marcapasos BiV en comparación con la marcapasos VD en pacientes con función ventricular izquierda *preservada*. El ensayo PREVENT-HF (prevención de la disfunción ventricular en marcapasos) [18](#) y el ensayo PACE (marcapasos para evitar el agrandamiento cardíaco) [17](#) compararon BiV con la estimulación VD en pacientes con fracción de eyección preservada con respecto al volumen y la función ventricular izquierda, pero no para los criterios de valoración clínicos. En PREVENT-HF, no hubo diferencia del volumen telediastólico del VI entre la marcapasos BiV y VD. PACE informó un deterioro de la función ventricular izquierda en pacientes que recibieron estimulación VD, mientras que la función ventricular se conservó principalmente en pacientes con marcapasos BiV. En este pequeño ensayo, la estimulación VD también se asoció con una mayor tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en comparación con los marcapasos BiV. [17](#) Sin embargo, faltan resultados de estudios a gran escala basados en análisis frecuentistas que comparen resultados clínicos entre pacientes sometidos a estimulación BiV o RV en este tipo de población, aunque son urgentemente necesarios para la toma de decisiones clínicas en la práctica diaria.

creo que la miocardiopatía inducida por marcapasos es una consecuencia de la disincronía ventricular inducida por una alta carga de

marcapasos del VD. [7](#) Estudios retrospectivos han investigado el impacto del marcapasos permanente en la función ventricular y los síntomas de insuficiencia cardíaca: el marcapasos permanente del VD puede deteriorar potencialmente la función del VI y aumentar las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. [5-7](#) La terapia de resincronización cardíaca, por otro lado, puede revertir estos efectos perjudiciales y, en teoría, podría prevenir el deterioro de la función del VI inducido por el marcapasos del VD y, por lo tanto, mejorar potencialmente el resultado clínico. [5](#) Según los resultados de nuestro estudio, debe concluirse que, al diseñar el estudio, se han sobreestimado (i) los efectos beneficiosos del marcapasos BiV o (ii) los efectos deletéreos del marcapasos del VD, especialmente en pacientes con FEVI preservada. En la actualidad, no se puede concluir que la implantación preventiva de dispositivos de marcapasos BiV en pacientes con fracción de eyección preservada y una alta carga prevista de marcapasos ventricular conduzca a menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o a una reducción de la mortalidad en comparación con la estimulación del VD. Las implicaciones pronósticas negativas de la desincronización cardíaca inducida por la estimulación del ventrículo derecho (VD) en pacientes sin disfunción del VI, descritas en otros estudios, también podrían haberse sobreestimado. [25](#) Al menos, no pudieron confirmarse a nivel de parámetros de resultados clínicos importantes en nuestro amplio ensayo prospectivo y aleatorizado. Otra explicación de la falta de beneficio de la estimulación BiV podría ser el posible daño inducido incluso por la estimulación BiV en pacientes con QRS estrecho, como se ha demostrado en pacientes con deterioro de la función del VI en el ensayo ECHO CRT.[26](#)

La estimulación fisiológica, ya sea mediante estimulación BiV o estimulación del sistema de conducción, como la estimulación del haz de His [27-31](#) o la estimulación de la rama izquierda del haz de His (área), [32-36](#) en pacientes con FEVI reducida, puede dar como resultado una mejor preservación o incluso un aumento de la función sistólica del VI y de los parámetros hemodinámicos. [37](#) Sin embargo, la superioridad de estos "modos de estimulación fisiológica" sobre la estimulación del VD aún

queda por demostrar, especialmente en pacientes con FEVI normal y ancho QRS normal.

Limitaciones del estudio

El diseño del estudio se adaptó varias veces. Esto puede considerarse una posible limitación. Sin embargo, en vista de los resultados científicos publicados durante el ensayo, consideramos razonable modificarlo para no excluir a una subpoblación importante.

Inicialmente, nuestro objetivo era incluir solo pacientes con FEVI \leq 45%. Sin embargo, debido al lento reclutamiento y al creciente número de publicaciones sobre los efectos desventajosos de las altas cargas de estimulación del ventrículo derecho, incluso en pacientes sin FEVI deteriorada, consideramos razonable abrir el estudio también a pacientes con FEVI preservada. Esto indujo el aumento de la cohorte del estudio y de la duración necesaria del seguimiento. También añadimos la variable combinada de muerte o primera hospitalización por insuficiencia cardíaca como segundo criterio de valoración coprincipal. Dado que las directrices internacionales recomendaban el implante preventivo primario de DAI en pacientes con FEVI gravemente deteriorada, también permitimos el implante preventivo primario de DAI en dichos pacientes, ya sea como dispositivos BiV o RV, dependiendo de la aleatorización.

Es discutible si estas modificaciones se consideran limitaciones del estudio, ya que ciertos grupos de pacientes y el criterio de valoración compuesto se añadieron al protocolo del estudio y no se eliminó ninguno. Además, la heterogeneidad de nuestra población de pacientes puede considerarse una limitación del estudio, pero este representa una muestra real de pacientes con indicación para la implantación de un dispositivo de estimulación ventricular debido a la necesidad de estimulación ventricular frecuente. Además, el estudio principal se completó en 2014. Desde entonces, se han producido avances tecnológicos y ha aumentado la experiencia de los operadores en la estimulación BiV. Finalmente, un mayor número de pacientes inicialmente asignados a la estimulación BiV

se cruzaron al grupo VD. Sin embargo, los resultados del análisis según el tratamiento no revelaron diferencias significativas en comparación con el análisis por intención de tratar.

En conclusión, en este estudio, que incluyó a pacientes con alta carga de estimulación ventricular, función ventricular izquierda mayormente preservada y duración normal del complejo QRS, no se pudo demostrar la superioridad del implante primario de dispositivos de estimulación BiV en comparación con los dispositivos de estimulación ventricular derecha. En lugar de una FC estimada sospechada de 0,8 o menos, el estudio mostró únicamente un estimador puntual de 0,88 para (i) fallecimiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca y de 0,93 para (ii) fallecimiento solo.

Material complementario

[El material complementario](#) está disponible en *Europace* online.

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer a todos los investigadores por su esfuerzo en la realización del ensayo, la contribución de Christophe Bailleul, quien desempeñó un papel fundamental durante el inicio del estudio, la de los profesores Cecilia Linde, Christophe Leclercq y Hans J. Trampisch por su trabajo en el DSMB, y la de los profesores Jean-Claude Daubert, Luigi Tavazzi y Kristian Thygesen por su trabajo en el Comité Independiente de Adjudicación de Eventos. Asimismo, los autores desean agradecer las valiosas contribuciones científicas de nuestro colega y amigo, el profesor Dr. Alfredo Vicentini, quien trabajó en Verona (Italia) y, debido a su fallecimiento en abril de 2022, no puede ser incluido como autor de este artículo.

Fondos

El estudio fue financiado por Abbott Cardiac Rhythm Management, Sylmar, CA, EE. UU.