

Artículo original
Acceso abierto

Resultados a dos años de un dispositivo de microcorriente cardíaca en la insuficiencia cardíaca crónica: un primer estudio piloto en humanos

[Dragana B. Kosevic](#), [Una Radak](#), [Petar Vuković](#), [Jan D. Schmitto](#), [Kersten Brandes](#), [Peter Göttel](#), [Hans-Dirk Duengen](#), [Elvis Tahirovic](#), [Marija Zdravkovic](#), [Johannes Mueller](#) ... [Ver todos los autores](#)

Primera publicación: 9 de julio de 2025

<https://doi.org/10.1002/ehf2.15369>

Abstract

Objetivos

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la alteración de los campos eléctricos miocárdicos asociada al edema puede afectar la función ventricular izquierda. Si bien el uso a corto plazo de **generadores de microcorriente implantados (C-MIC)** ha demostrado ser prometedor, sus efectos a largo plazo aún no están claros. Este estudio evaluó la seguridad y la eficacia del uso de C-MIC más allá del período piloto inicial de 6 meses.

Métodos

Los pacientes del estudio piloto inicial C-MIC, vivos a los 6 meses, fueron evaluados para un seguimiento de 2 años.

El criterio de valoración principal incluyó las tasas de mortalidad por cualquier causa, cardíaca y relacionada con el dispositivo, las hospitalizaciones por cualquier causa, cardíacas y relacionadas con el dispositivo, así como los eventos adversos, el mal funcionamiento del dispositivo y los intercambios.

Los criterios de valoración secundarios evaluaron el rendimiento del dispositivo mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la distancia recorrida en 6 minutos, la clase de la New York Heart Association (NYHA) y las puntuaciones de calidad de vida del SF-36, así como la necesidad de terapia prolongada.

Resultados

De los **10 pacientes incluidos** en el estudio inicial, **7 se incluyeron en el seguimiento** (edad media: $52,4 \pm 7,6$ años, clase III de la NYHA y FEVI media: $31,7 \pm 3,7\%$). No se produjeron eventos adversos relacionados con el dispositivo. Se notificó una muerte no cardíaca ni relacionada con el dispositivo a los 18 meses. La mejora de la FEVI del 11,60 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 5,64-17,56; $p < 0,001$] desde el inicio hasta los 6 meses se mantuvo a los 2 años de la desactivación de la C-MIC, con un aumento sostenido del 12,56 % desde el inicio (IC del 95 %: 4,67-20,45; $p = 0,002$). De igual forma, la distancia recorrida en caminata de 6 minutos mejoró en 206,35 m a los 6 meses (IC del 95 %: 161,32-251,39; $p < 0,0001$) y se mantuvo en 191 m por encima del valor basal a los 2 años (IC del 95 %: 131,83-250,99; $p < 0,0001$). Las mejoras en la clase funcional de la NYHA y en las puntuaciones de calidad de vida del SF-36 observadas a los 6 meses también se mantuvieron durante los 2 años de seguimiento. Un paciente requirió la reactivación de la C-MIC.

Conclusiones

El uso a largo plazo del dispositivo C-MIC parece seguro, con mejoras sostenidas en la clase NYHA, la FEVI, la distancia de caminata de 6 minutos y la calidad de vida, lo que respalda el potencial terapéutico a largo plazo de la terapia de microcorriente.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida (ICFER) es un síndrome clínico complejo que se debe a diversas causas subyacentes, como afecciones isquémicas, genéticas, inflamatorias e idiopáticas. Se caracteriza por un deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, a menudo acompañado de dilatación ventricular y activación neurohormonal, y afecta a millones de personas en todo el mundo.

La ICFER se asocia con una morbilidad, mortalidad y una carga sanitaria significativas, y con frecuencia progresa a pesar del tratamiento médico óptimo.¹ En pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ a pesar del tratamiento médico óptimo, pueden estar indicadas intervenciones con dispositivos como desfibriladores automáticos implantables (DAI), terapia de resincronización cardíaca (TRC), modulación de la contractilidad cardíaca (MCC) y dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI). El pronóstico sigue siendo desfavorable, con tasas de mortalidad que alcanzan el 26% en 20 meses y hasta el 76% a los 8 años.^{2,3} Para los pacientes con IC terminal, estos dispositivos pueden servir como puente hacia el trasplante, en particular en aquellos clasificados como clase III-IV de la NYHA.^{4,5}

Entre los pacientes ambulatorios con IC avanzada, la terapia de microcorriente directa ha surgido como **un nuevo enfoque de investigación** destinado a revertir la remodelación desadaptativa.⁶ **Esta terapia tiene como objetivo mejorar la función miocárdica mediante la modulación de la fibrosis cardíaca.**^{7,8} Los estudios preclínicos sugieren que la estimulación con microcorriente puede ejercer efectos antiinflamatorios y promover la remodelación inversa.⁹⁻¹¹ Un estudio SPOT (Seguridad y rendimiento del sistema de terapia de microcorriente cardíaca) C-MIC, el primero en humanos, evaluó el dispositivo C-MIC (Berlin Heals GmbH, Alemania), que administra terapia de microcorriente subumbral directamente al miocardio. Entre mayo de 2019 y abril de 2020, 10 pacientes con IC de clase III de la NYHA y FEVI ≤ 35 % inscritos en el estudio SPOT C-MIC se sometieron a la *implantación quirúrgica del dispositivo*.

*El procedimiento de implante de C-MIC es un abordaje mínimamente invasivo en el que se coloca un **parche epicárdico** en la superficie anterior del ventrículo izquierdo mediante una toracotomía limitada bajo anestesia general. El parche se conecta a un **generador de pulsos subcutáneo** que administra terapia de microcorriente continua al corazón. Se ha publicado previamente una descripción detallada del dispositivo y la técnica de implante.*

Durante un *periodo de seguimiento* de 6 meses, **se evaluó la función cardíaca mediante** ecocardiografía, la prueba de marcha de 6 minutos, la clasificación de la NYHA y las puntuaciones de calidad de vida del SF-36. El estudio demostró mejoras significativas en la FEVI, el tamaño ventricular, la capacidad funcional y la carga sintomática, sin que se reportaran eventos adversos relacionados con el dispositivo. En la visita de seguimiento de los 6 meses, el dispositivo se apagó, pero se dejó in situ. Para evaluar la seguridad a largo plazo de la conservación del dispositivo y la durabilidad de los beneficios clínicos observados, los participantes del estudio inicial se inscribieron en un estudio de seguimiento de 2 años. Presentamos los hallazgos de dicha investigación de seguimiento.

Métodos

El estudio de seguimiento SPOT C-MIC (SPOT C-MIC FU) es un estudio de un solo brazo, de un solo centro, con recopilación de datos tanto retrospectiva como prospectiva; algunos datos se obtuvieron retrospectivamente debido a las restricciones obligatorias de confinamiento por la COVID-19. Los criterios de inclusión clave fueron (1) pacientes del grupo de tratamiento por protocolo que se sometieron a la implantación quirúrgica de un dispositivo C-MIC durante el primer estudio SPOT C-MIC en humanos¹² y (2) pacientes que dieron su consentimiento informado por escrito. El criterio de exclusión principal fue la falta de voluntad o la incapacidad de asistir a las visitas de seguimiento. En los pacientes que requerían terapia prolongada con C-MIC, se reactivó el sistema C-MIC. Si la terapia era necesaria más allá de la vida útil de la batería del dispositivo implantable (DMI), se realizó un reemplazo del dispositivo. Estos pacientes se categorizaron en un grupo separado designado para terapia prolongada. Los principales criterios de inclusión para este primer estudio en humanos fueron la IC-FEr debida a una miocardiopatía dilatada no isquémica (clase III de la NYHA), una FEVI ≤ 35 % a pesar de recibir tratamiento médico óptimo durante más de 30 días y un diagnóstico de IC en los 5 años previos. Los criterios de exclusión clave incluyeron

antecedentes de cirugía cardíaca y la presencia de cualquier otro dispositivo electrónico implantable. ¹² El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y el protocolo recibió la aprobación de los comités de ética institucionales (n.º de aprobación 515-19-00122-2021-7) y de las autoridades nacionales competentes (n.º de aprobación 515-05-00122-21-001). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito (Registro de Ensayos Clínicos DRKS00027419).

Recopilación de datos

De acuerdo con el protocolo del estudio, se programaron visitas de seguimiento a los 6, 12, 18 y 24 meses tras la desactivación de la terapia con C-MIC, correspondientes a los 12, 18, 24 y 30 meses posteriores a la implantación. Sin embargo, debido a los confinamientos relacionados con la COVID-19, estos requisitos se ajustaron. La recopilación de datos se realizó en función de la disponibilidad y se alineó con el estándar de atención del centro. Los períodos de visita se ampliaron para adaptarse a la disponibilidad de los pacientes y a las interrupciones relacionadas con la pandemia. Se permitieron las visitas telefónicas y por vídeo, excepto la visita final a los 30 meses posteriores a la implantación, que requirió una evaluación en persona. Los pacientes que recibieron terapia prolongada con C-MIC fueron evaluados a los 1, 6, 12, 18 y hasta 24 meses tras la conclusión de la fase inicial de la terapia. Las evaluaciones incluyeron un examen físico general con signos vitales, documentación del tratamiento médico en curso, evaluación ecocardiográfica de la FEVI, prueba de caminata de 6 minutos, clasificación NYHA, cuestionario de calidad de vida SF-36, notas de la visita, hallazgos de imágenes y cualquier evento adverso informado.

Todos los eventos adversos fueron evaluados por un comité de monitorización externo. Se actualizó periódicamente un registro seudonimizado del dispositivo del terminal portátil del sistema C-MIC, que se conservó para fines del estudio. La documentación de eventos adversos y resultados se adhirió a las Buenas Prácticas Clínicas y a todas las normas regulatorias institucionales, locales y nacionales aplicables. El personal del estudio registró parámetros clínicos clave, como la clase funcional de la NYHA, la distancia recorrida en 6 minutos, la FEVI, la dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo (DTSVI), la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo (DTDVI) medidas mediante ecocardiografía bidimensional con la regla de Simpson, y las puntuaciones de calidad de vida del SF-36. Al finalizar el período de seguimiento, los participantes regresaron a su atención cardiológica habitual.

Resultados del estudio

Los criterios de valoración principales evaluaron la seguridad de dejar el dispositivo C-MIC in situ para su uso prolongado, abandono o retirada. Estos incluyeron las tasas de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca y relacionada con el dispositivo, hospitalizaciones por cualquier causa, cardíacas y relacionadas con el dispositivo, así como la incidencia y gravedad de eventos adversos, fallos del dispositivo y reemplazos del dispositivo.

Los criterios de valoración secundarios evaluaron el rendimiento del dispositivo C-MIC durante el uso prolongado, el abandono o la retirada. Estos incluyeron cambios en la

FEVI, la DTSVI, la DTDVI, la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos (6MWD), la clase funcional de la NYHA, la calidad de vida medida mediante el cuestionario SF-36 y la necesidad de terapia prolongada con C-MIC.

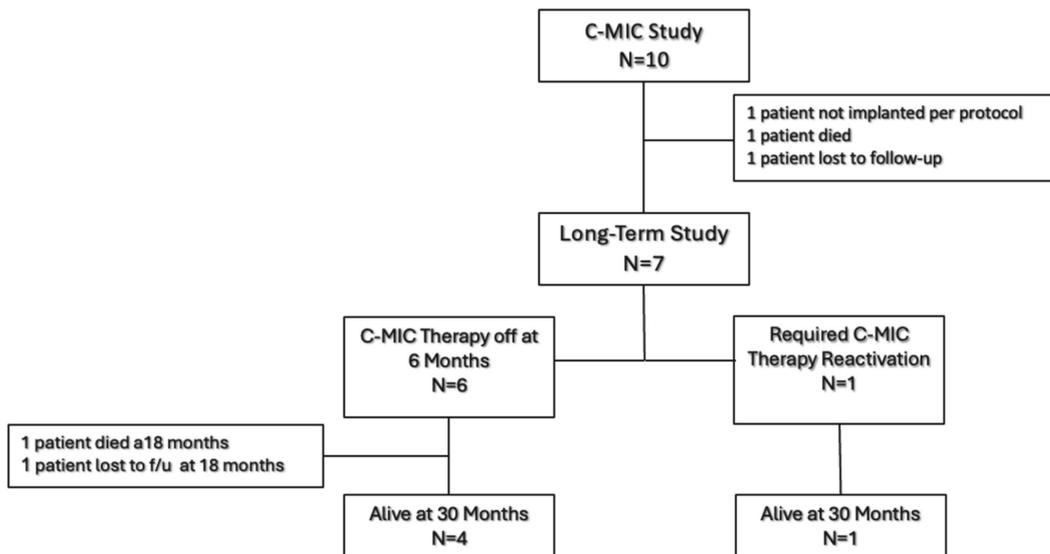
Método estadístico

El análisis de datos se realizó por intención de tratar. Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir los criterios de valoración del estudio. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando los datos se distribuyeron normalmente, los cambios desde el inicio hasta el seguimiento se analizaron mediante la prueba *t* de Student, dada su interpretabilidad y robustez relativa a los supuestos de normalidad en muestras de tamaño pequeño. Para los resultados no distribuidos normalmente o los datos ordinales, se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. El análisis de medidas repetidas de modelos mixtos (MMRM) se utilizó para comparar los resultados de múltiples puntos temporales con el inicio. Dado el tamaño muestral muy pequeño y la naturaleza exploratoria del estudio, no se aplicó ningún ajuste formal para comparaciones múltiples. En su lugar, se informan los valores *de p* exactos y los intervalos de confianza (IC) para proporcionar transparencia, y los resultados deben interpretarse como generadores de hipótesis, lo que garantiza la confirmación en estudios controlados más amplios. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$, y todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SAS (SAS, Cary, NC, EE. UU.).

Resultados

Siete de los 10 participantes del estudio piloto se inscribieron en el estudio de seguimiento (Figura 1). Un paciente fue excluido debido a una desviación del protocolo durante la fase piloto, un paciente falleció y uno se perdió durante el seguimiento debido a una reubicación relacionada con el trabajo. El sistema C-MIC se reactivó en solo uno de los siete pacientes. Los datos demográficos iniciales y una descripción general del tratamiento médico de los participantes del estudio se resumen en la Tabla 1. El estudio incluyó una mujer y seis hombres, con una edad media de $52,4 \pm 7,6$ años y un índice de masa corporal (IMC) medio de $31,0 \pm 4,6$ kg/m². Los medicamentos para la IC se ajustaron de acuerdo con las pautas médicas para todos los participantes, y se registraron actualizaciones en cada visita de seguimiento. Los siete pacientes tenían hipertensión y antecedentes familiares de IC. Tres pacientes tenían antecedentes de consumo de tabaco, dos tenían diabetes mellitus tipo 2, uno tenía colesterol alto y cinco tenían comorbilidades adicionales. A lo largo del estudio de seguimiento, todos los pacientes continuaron con el tratamiento médico de rutina para la IC y las afecciones asociadas. Las cuatro visitas de seguimiento semestrales planificadas se realizaron en los siguientes puntos temporales: $12,41 \pm 0,38$ meses ($n = 7$), $17,95 \pm 0,42$ meses ($n = 6$), $24,08 \pm 0,53$ meses ($n = 6$) y $30,12 \pm 0,25$ meses ($n = 4$) después de la implantación de C-MIC.

Figura 1



Estudie el diagrama del consorte.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en la cohorte *de* seguimiento.

Características	Datos de pacientes (<i>N</i> = 7)
Edad (años)	51,6 ± 7,6
Mujeres (<i>N</i> , %)	1 (14.3)
Índice de masa corporal (kg/m ²) ^b	31,2 ± 4,6
Diabetes tipo II (<i>N</i> , %)	2 (28.6)
Hipertensión (<i>N</i> , %)	7 (100)
Hiperlipoproteinemia (<i>N</i> , %)	1(14.3)
Enfermedad pulmonar (<i>N</i> , %)	1 (14.3)
Enfermedad renal (<i>N</i> , %)	1 (14.3)
Enfermedad gastrointestinal (<i>N</i> , %)	2 (28.6)
Clase III de la NYHA (<i>N</i> , %)	7 (100)
Puntuación total del SF-36	

Características	Datos de pacientes (<i>N</i> = 7)
PC	40,7 ± 4,7
MCS	31,2 ± 9,6
Disposición familiar para la IC (<i>N</i> , %)	7 (100)
Betabloqueantes (<i>N</i> , %)	5 (71.4)
Inhibidores de la ECA (<i>N</i> , %)	5 (71.4)
Diurético (<i>N</i> , %)	6 (85.7)
Duración desde el diagnóstico inicial de IC	2.3 (1.1)
Duración del QRS (ms)	101.1 (15.2)
AF/aleteo (<i>N</i> , %)	1 (14,3%)
bloqueo AV	0 (0)
FEVI (<i>N</i> , %)	31.7 (3.7)
LVEDD (mm)	63,7 ± 3,5
Desviación transesofágica del ventrículo izquierdo (mm)	51,9 ± 6,9
CIE (<i>N</i> , %)	0 (0)
TFGe (mL/min/1,72 cm ²)	
6MWD (m)	202,9 (38,9)
Presión arterial	
Sistólica (mmHg)	121.4 (12.1)

Características	Datos de pacientes (N = 7)
Diastólica (mmHg)	75.7 (5.3)
NT-ProBNP (pg/mL)	358.4 (335.4)
Hemoglobina (g/L)	148 (9)

- Abreviaturas: 6MWD, distancia de caminata de 6 minutos; ECA, enzima convertidora de angiotensina; FA, fibrilación auricular; AV, auriculoventricular; eGFR filtración glomerular estimada; GI, gastrointestinal; HF, insuficiencia cardíaca; DAI, desfibrilador intracardiaco; LVEDD, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo; LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo; MCS, resumen del componente mental; NT-proBNP, péptido natriurético tipo B N-terminal; NYHA, New York Heart Association; PCS, resumen del componente físico; SF-36, Cuestionario de encuesta de salud de formato corto de 36 ítems.
- ^a Los valores más-menos son medias \pm DE.
- ^b El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

El criterio de valoración principal para evaluar la seguridad de dejar el dispositivo C-MIC in situ se determinó por la incidencia de eventos adversos graves (EAG), hospitalizaciones y muertes asociadas con el dispositivo o la terapia de microcorriente. El dispositivo permaneció in situ para los siete pacientes, aunque la terapia de microcorriente se continuó solo para uno. Durante el período de seguimiento, un paciente falleció por causas no cardíacas ni relacionadas con el dispositivo. Dos pacientes fueron hospitalizados, uno por taquiarritmia y otro por colecistectomía, ninguna de las cuales estuvo relacionada con el dispositivo C-MIC. En total, se notificaron 11 eventos adversos (EA) en tres pacientes, ninguno de los cuales se atribuyó al dispositivo (*Tabla 2*). Al no notificarse EA ni EAG relacionados con el dispositivo, se alcanzó el criterio de valoración principal de seguridad, lo que respalda la seguridad a largo plazo de dejar el dispositivo C-MIC in situ para uso prolongado, abandono o intercambio.

Tabla 2. Evaluaciones de seguridad.

Evento	Número de pacientes (N = 7)	Número de eventos (N = 11)
Eventos adversos	3 (42,9%)	11
Gravedad (máxima)		

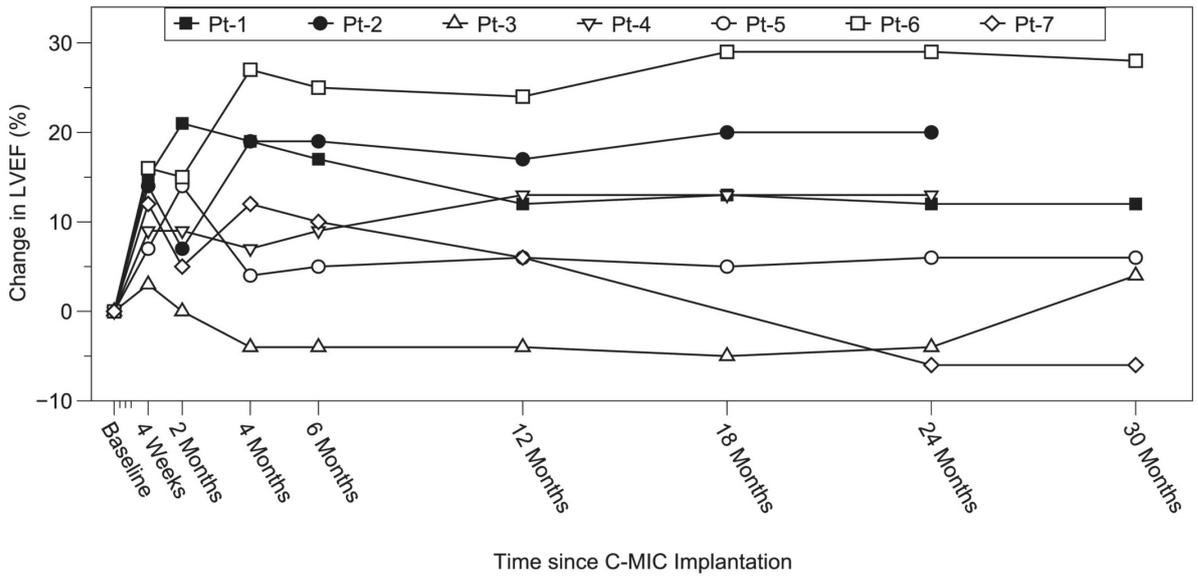
Evento	Número de pacientes (N = 7)	Número de eventos (N = 11)
Leve	—	7
Moderado	2	3
Severo	1	1
Eventos adversos graves	2 (28,6%)	3
Criterios SAE (entradas múltiples)		
Muerte	1 (14,3%)	1
Relacionado con el corazón	—	—
Relacionado con el dispositivo	—	—
Enfermedad o lesión potencialmente mortal	1	2
Hospitalización prolongada o internada	2 (28,6%)	2
Relacionado con el corazón	1 (14,3%)	1
Relacionado con el dispositivo	—	—
Resultado del paciente:		
Resuelto	1 (14,3%)	8
Persistente	1 (14,3%)	2 ^a
Muerte	1 (14,3%)	1

- ^a Un paciente presentó hemidiafragma izquierda elevado persistente, gastritis crónica y otros hallazgos crónicos, que eran evidentes antes de participar en el estudio de seguimiento y continuaron después del final del estudio.

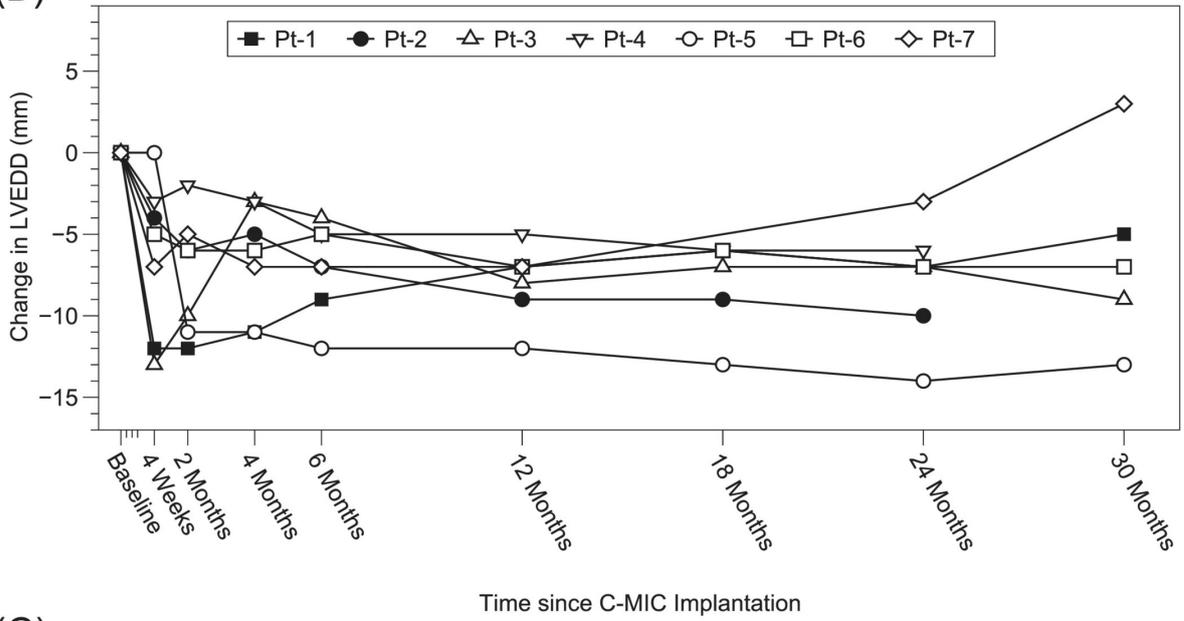
Los criterios de valoración secundarios evaluaron el rendimiento del dispositivo C-MIC durante el uso in situ prolongado, el abandono o el reemplazo, basándose en las mejoras cardíacas y clínicas sostenidas después del estudio piloto. La Figura 2 ilustra los cambios en la FEVI, la DTDVI, la DTSVI y la 6MWD para pacientes individuales, mientras que la Figura 3 presenta las medias de mínimos cuadrados de estos cambios según el modelo mixto para el análisis de medidas repetidas. Dos años después de la desactivación de la terapia, se mantuvieron las mejoras en la FEVI desde el valor inicial. La FEVI media aumentó un 11,60 % a los 6 meses (IC del 95 %: 5,64–17,56; $P < 0,001$) y se mantuvo elevada con un aumento desde el valor inicial del 12,56 % a los 2 años después de la desactivación (IC del 95 %: 4,67–20,45; $P = 0,002$) (Figura 3A).

Figura 2

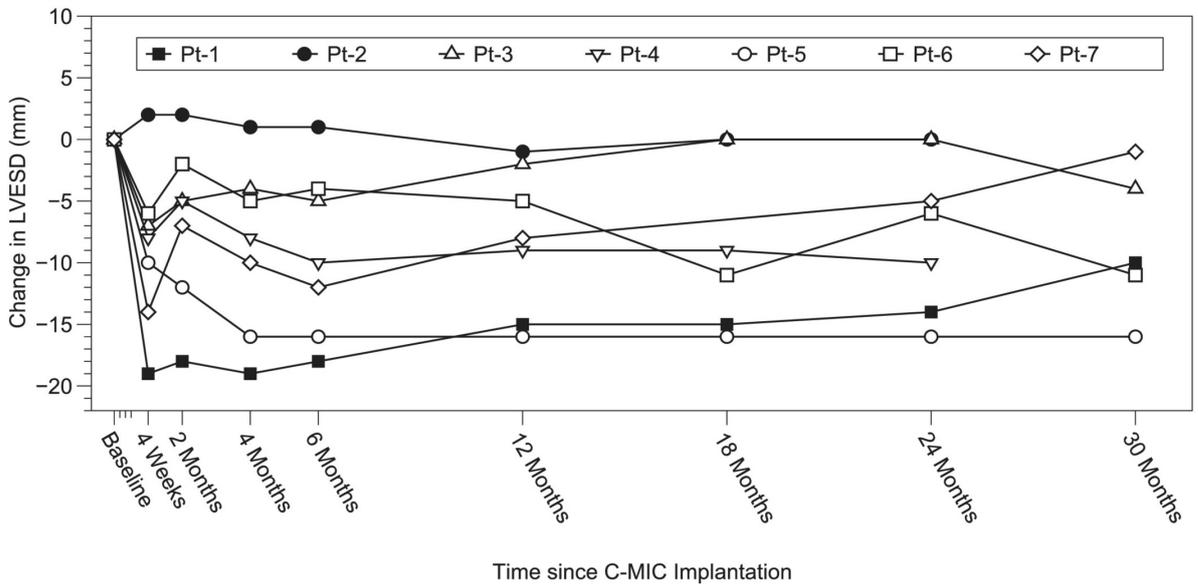
(A)



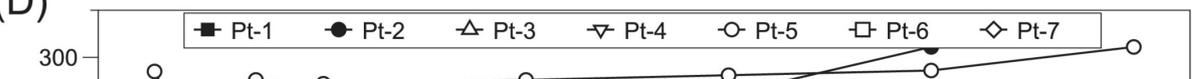
(B)



(C)

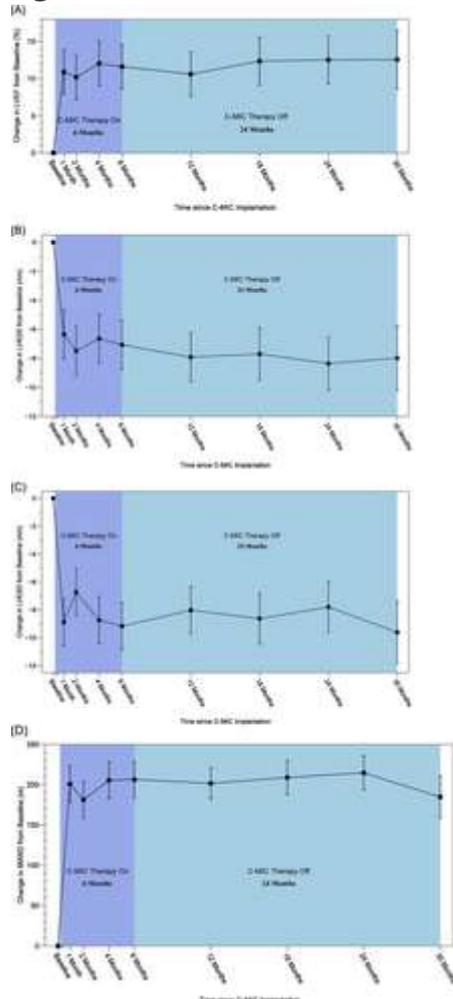


(D)



Se muestran los cambios desde el inicio hasta cada visita de seguimiento para cada paciente en FEVI (A), DTDVI (B), DTSVI (C) y 6MWD (D). El paciente n.º 7 se sometió a una reactivación de C-MIC. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI: dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo; DTSVI: dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo; 6MWD: distancia recorrida en 6 minutos de caminata.

Figura 3



La figura ilustra los cambios en la FEVI (A), el DTDVI (B), el DTSVI (C) y la 6MWD (D) desde el inicio hasta los 6 meses durante la terapia activa con C-MIC, y la sostenibilidad de estos cambios durante los 2 años posteriores a la desactivación, a los 6 meses del implante. Los valores se basan en un modelo mixto para el análisis de medidas repetidas (MMRM) y se presentan como medias de mínimos cuadrados (MC) \pm error estándar (EE). Los datos del paciente que requirió reactivación de la terapia se excluyeron después de la visita de seguimiento de los 12 meses. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo; DTSVI, dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo; 6MWD, distancia recorrida en 6 minutos de caminata.

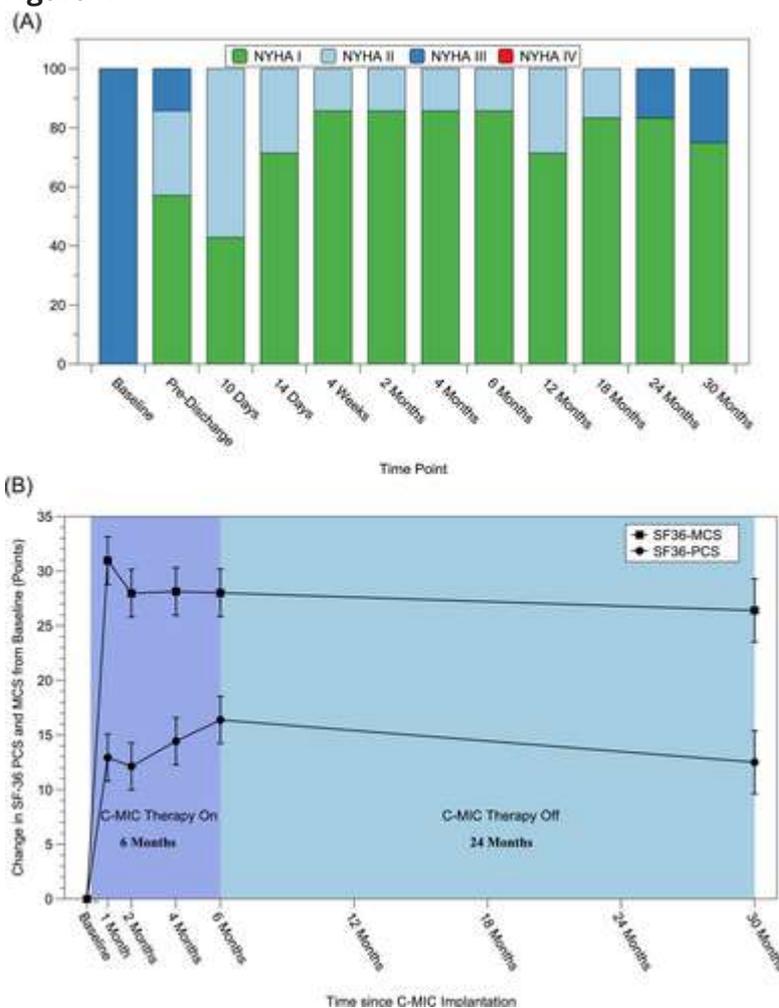
Las reducciones en LVEDD y LVESD observadas a los 6 meses también se mantuvieron durante 30 meses después de la implantación de C-MIC (Figuras 3B,C). LVESD disminuyó desde el valor inicial en 7,0 mm a los 6 meses (IC del 95 %: -9,3 a -4,7, $P < 0,0001$) y en 7,9 mm a los 30 meses (IC del 95 %: -11,0 a -4,9, $P < 0,0001$).

Asimismo, LVEDD se redujo en 9,1 mm a los 6 meses (IC del 95 %: -12,5 a -5,7, $P < 0,0001$) y en 9,6 mm a los 30 meses (IC del 95 %: -14,08 a -5,15, $P < 0,0001$).

Como se muestra en la *Figura 3D*, las ganancias de capacidad funcional, medidas mediante la prueba de 6 minutos de duración (WD6M), se mantuvieron de forma similar. Los pacientes experimentaron un aumento medio de 206,35 m a los 6 meses (IC del 95 %: 161,32-251,39; $p < 0,0001$), con una mejora sostenida de 191 m a los 30 meses (IC del 95 %: 131,83-250,99; $p < 0,0001$).

Las mejoras en la clasificación de la NYHA se mantuvieron, aunque debido al pequeño tamaño, no se alcanzó la significación estadística (*Figura 4A*). Los resultados de calidad de vida en las puntuaciones del Resumen de Componentes Físicos y Mentales del SF-36 continuaron mejorando significativamente a los 2 años de la desactivación de C-MIC (*Figura 4B*).

Figura 4



La figura muestra los cambios en (A) la clase de la NYHA y (B) el estado de salud medidos por las puntuaciones de los componentes mental (MCS) y físico (PCS) del cuestionario S-36, desde el inicio hasta los 6 meses durante la terapia activa con C-MIC, y la sostenibilidad relativa de estos cambios durante los 2 años posteriores a la desactivación de la terapia a los 6 meses de la implantación. Los datos del SF-36 se

basan en un modelo mixto para el análisis de medidas repetidas (MMRM) y se presentan como medias de mínimos cuadrados (LS) \pm error estándar (SE). Los datos del paciente que requirió la reactivación de la terapia se excluyeron después de la visita de seguimiento de los 12 meses. MCS, Resumen del componente mental; NYHA, New York Heart Association; Resumen del componente físico del PCS; SF-36, Cuestionario de encuesta de salud de formato corto de 36 ítems.

La [Tabla 3](#) muestra los valores individuales de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) de cada paciente desde el inicio hasta el seguimiento de 30 meses tras la implantación de C-MIC. La [Figura 5](#) muestra la trayectoria correspondiente de los cambios de NT-proBNP a lo largo del tiempo. Si bien se observa un aumento inicial seguido de una disminución, estos cambios con respecto al inicio no alcanzaron la significación estadística.

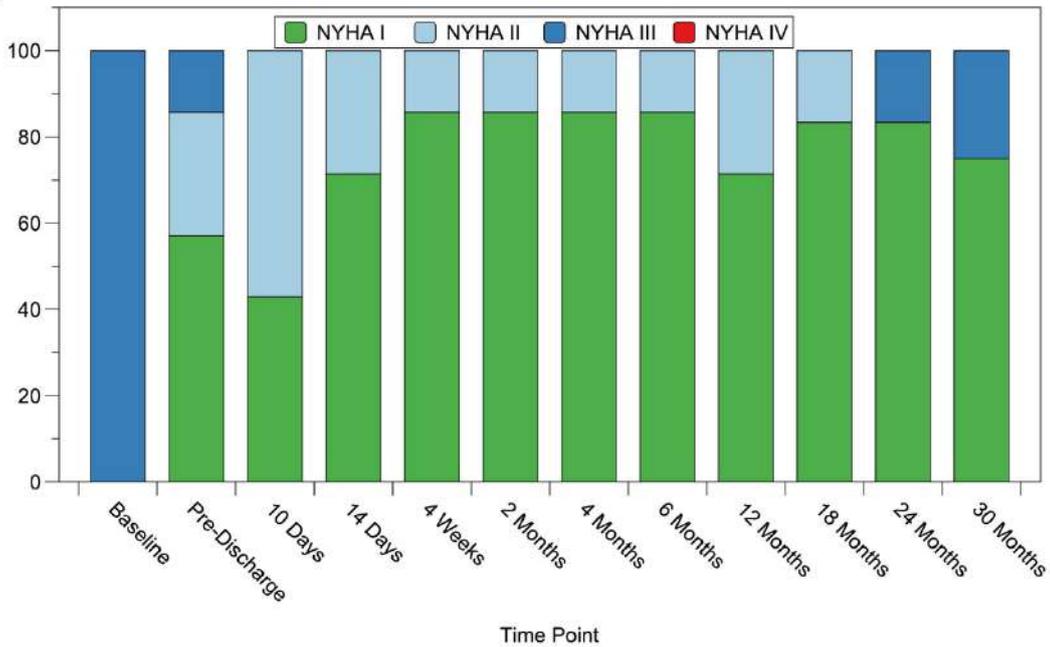
Tabla 3. Tendencia en NT-proBNP para cada paciente desde el inicio hasta los 30 meses.

Punto de tiempo	Parte 1	Pt-2 ^a	Parte 3	Parte 4 ^b	Parte 5	Parte 6	Pt-7 ^c
NT-proBNP basal (pg/mL)	381.2	46.0	92.7	408.0	134.0	418.3	1029.0
4 semanas NT-proBNP (pg/mL)	90.6	98.7	374.9	1203.0	267.7	284.4	1540.0
2 meses de NT-proBNP (pg/mL)	83.9	128.8	271.8	1558.0	275.0	99.1	757.0
4 meses NT-proBNP (pg/mL)	221.4	68.1	170.6	1954.0	217.3	267.1	1349.0
6 meses NT-proBNP (pg/mL)	112.7	61.2	201.2	824.8	203.9	38.6	790.2
NT-proBNP a los 30 meses (pg/mL)	175.1	—	142.7	—	102.0	111.0	1720.0

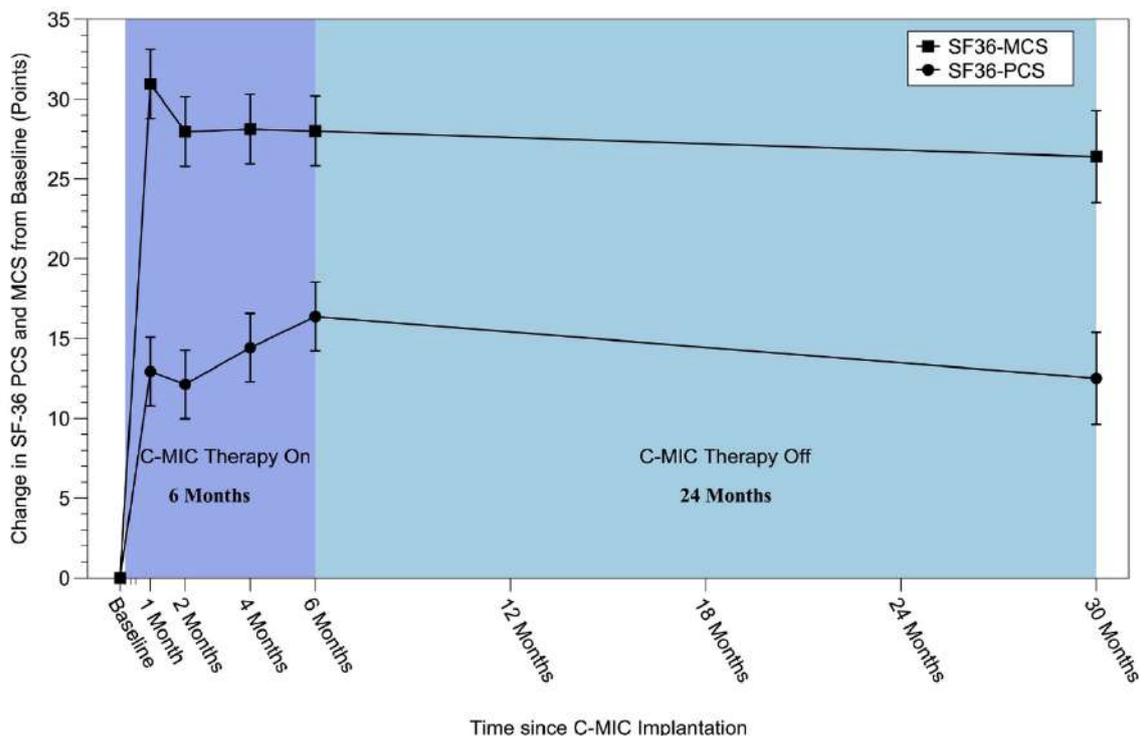
- Abreviatura: NT-proBNP, péptido natriurético tipo B N-terminal.
- ^a Pt-2 perdido durante el seguimiento a los 18 meses.
- ^b Pt-4 murió a los 18 meses.
- ^c Pt-7 requirió la reactivación de C-MIC.

Figura 5

(A)



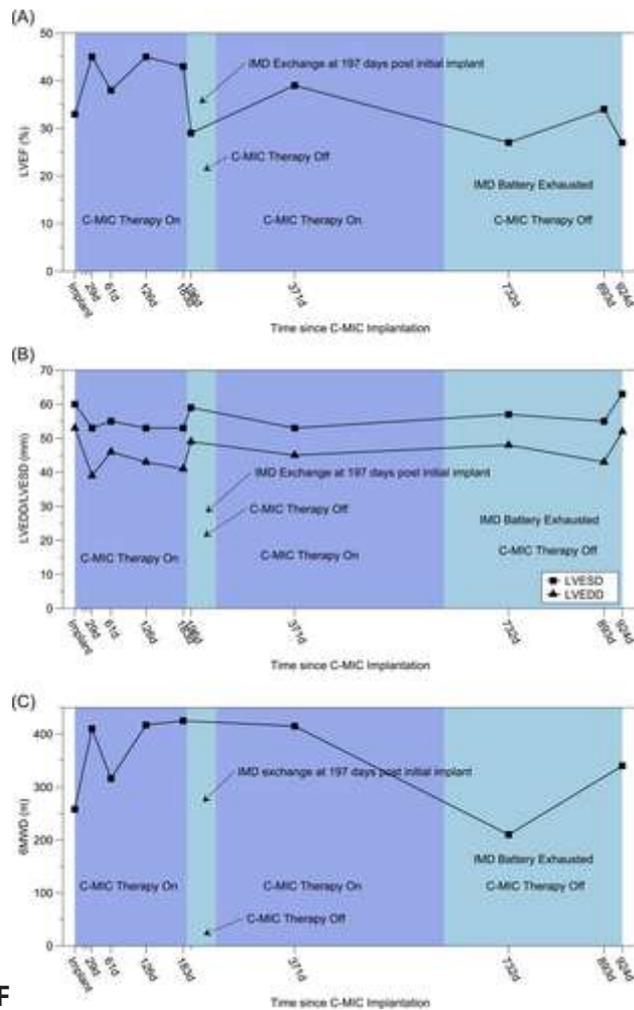
(B)



Cambio medio del propéptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP) desde el inicio hasta los 30 meses para la cohorte general en una escala logarítmica natural (b). Los valores se derivan de un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) y se presentan como medias de mínimos cuadrados (MC) \pm error estándar (EE).

La terapia de microcorriente se reactivó en un paciente masculino debido a una disminución en la FEVI observada aproximadamente 2 semanas después de la desactivación de la terapia C-MIC. En el momento de la implantación, el paciente fue diagnosticado con hiperlipoproteinemia, una condición relacionada con el riesgo cardiovascular elevado, y tenía un nivel basal de NT-proBNP notablemente elevado de

1029 pg/mL, significativamente más alto que el promedio del grupo de 358,4 pg/mL. Su FEVI basal fue del 33%, que mejoró al 43% después de 6 meses de terapia C-MIC. Sin embargo, aproximadamente 2 semanas después de la desactivación de la terapia, el paciente fue readmitido con una FEVI del 29%, lo que provocó la reactivación del sistema C-MIC después del intercambio del dispositivo IMD debido al agotamiento de la batería (*Figura 6*).



F **figura 6**

Cambios en la FEVI (A), DTDVI/DDSVI (B) y 6MWD (C) desde el inicio hasta los 930 días en el paciente que requirió reactivación de la terapia C-MIC.

Después de 209 días tras la reactivación de la terapia C-MIC, el sistema entró en un estado de error, que se resolvió 29 días después reiniciando el dispositivo. Posteriormente, a los 385 días después de la reactivación, la batería del IMD se agotó por completo, lo que provocó que el sistema pasara a un estado seguro. Para permitir la posibilidad de continuar la terapia, el paciente se sometió a un segundo reemplazo de IMD solo 2 días antes de que concluyera el estudio. Como se ilustra en *la Figura 6*, a pesar de la reactivación de la terapia C-MIC, las mejoras en la FEVI y el tamaño del VI observadas a los 6 meses retrocedieron hacia los valores iniciales. La 6MWD del paciente también disminuyó ligeramente, pero se mantuvo por encima de los niveles iniciales (340 m frente a 258 m) (*Figura 6C*).

En el último seguimiento, el paciente se mantuvo en clase II de la NYHA. Su puntuación del componente mental (MCS) en el SF-36 había disminuido por debajo del valor basal (40,8 frente a 51,2), mientras que su puntuación del componente físico (PCS) se mantuvo elevada (48,1 frente a 32,9).

Discusión

En este estudio de seguimiento de 2 años del primer estudio piloto en humanos, no se reportaron eventos adversos relacionados con el dispositivo ni en el estudio piloto inicial ni en el de seguimiento. La mejoría inicial en la FEVI, la clase funcional de la NYHA, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (CdV) reportada por los pacientes después de 6 meses de terapia con C-MIC se mantuvo durante el período de seguimiento de 2 años en todos los participantes excepto uno, que requirió la reactivación de la terapia de microcorrientes.

Los niveles basales relativamente bajos de NT-proBNP en esta cohorte probablemente reflejan el perfil demográfico de **la población del estudio, compuesta predominantemente por pacientes varones jóvenes**, un grupo conocido por presentar concentraciones de NT-proBNP más bajas en comparación con los adultos mayores y las mujeres, incluso en presencia de IC.¹³ Dadas estas características basales y el **tamaño limitado de la muestra**, no se observaron cambios significativos en el NT-proBNP después del tratamiento. El impacto de la terapia con C-MIC en el NT-proBNP sigue siendo incierto y justifica una mayor investigación en poblaciones más amplias y diversas.

La terapia C-MIC es un enfoque bioelectrónico emergente que administra microcorrientes directas al tejido miocárdico a través de un IMD. *La terapia está diseñada para promover la recuperación funcional del miocardio aprovechando las propiedades bioeléctricas de las células y los tejidos, con el objetivo de mejorar la función ventricular izquierda en pacientes con IC crónica.* El mecanismo preciso por el cual la terapia C-MIC ejerce sus efectos terapéuticos sigue bajo investigación, pero se han propuesto varias hipótesis.^{7,9,14-16} [Las microcorrientes de CC de bajo nivel pueden ayudar a restaurar la señalización bioeléctrica miocárdica interrumpida, estabilizando el potencial de membrana de los cardiomiocitos y mejorando la sincronización de la contracción miocárdica. Esta puede ser una razón importante para la fracción de eyección mejorada, especialmente los cambios observados en la fase temprana de la](#) aplicación de microcorrientes. Estudios futuros deben confirmar la mejora en las medidas independientes de la carga de la función miocárdica, como la contractilidad y la eficiencia cardíaca.

Para explicar los efectos sostenidos a largo plazo sobre la función cardíaca, se ha demostrado en estudios preclínicos que la terapia de microcorrientes mejora la producción celular de ATP, incrementa la síntesis de proteínas y regula positivamente factores de crecimiento clave involucrados en la reparación tisular (p. ej., VEGF e IGF-1).¹⁴ Estos efectos pueden favorecer la angiogénesis, reducir la fibrosis y promover la supervivencia de los cardiomiocitos en el miocardio con insuficiencia crónica, que se asocia con rarefacción capilar, fibrosis intersticial progresiva y apoptosis de cardiomiocitos. Mediante la señalización angiogénica, la C-MIC puede mejorar la perfusión miocárdica debido a la rarefacción capilar, lo que favorece un mejor aporte de oxígeno y nutrientes a las regiones metabólicamente estresadas del corazón con

insuficiencia crónica. ¹⁶⁻¹⁸ Las microcorrientes pueden modular las vías inflamatorias al reducir la expresión de citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, lo que también atenúa la remodelación fibrótica y la disfunción miocárdica progresiva. ^{9,14}

Otro mecanismo propuesto por el cual la terapia de microcorrientes ejerce sus efectos es a través del impacto en la electroósmosis, el movimiento del líquido intersticial en respuesta a los campos eléctricos aplicados. ⁷ En el contexto de la insuficiencia miocardiopática crónica, este proceso puede facilitar la eliminación del exceso de líquido miocárdico y reducir el edema tisular, mejorando así la distensibilidad miocárdica y la función contráctil. Estudios previos han demostrado que la miocardiopatía crónica se asocia con el edema miocárdico y que la función sistólica puede verse significativamente comprometida con la inducción del edema miocárdico mediante la ligadura del seno coronario. ¹⁹ El marco de tiempo observado en el estudio C-MIC I donde se observaron cambios en la función miocárdica fue dentro de 1 mes. ¹² Dada la mejora observada en la función miocárdica ya a las 2-4 semanas, un mecanismo importante para explorar es si el edema miocárdico, comúnmente presente en la miocardiopatía crónica, puede verse afectado favorablemente por la electroósmosis, un proceso asociado con la terapia de microcorrientes en la curación de otros tejidos. ^{14,15}

Los estudios futuros que incorporen imágenes avanzadas y análisis de biomarcadores serán esenciales para traducir estos mecanismos en conocimiento clínico. Estas herramientas no solo ayudarán a validar el mecanismo de acción de la terapia, sino que también podrían permitir una identificación más precisa de los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse, lo que en última instancia mejorará la precisión y el impacto de la terapia con C-MIC. La incorporación de criterios de valoración mecanísticos en futuros ensayos será crucial para comprender cómo el C-MIC ejerce sus efectos a nivel tisular y celular.

En resumen, los datos de este estudio clínico de viabilidad inicial de C-MIC demuestran que la terapia con C-MIC se asocia con mejoras estadísticamente significativas y sostenidas de la función ventricular izquierda, medidas mediante el aumento de la FEVI y la reducción de las dimensiones telesistólica y telediastólica. Estas mejoras se acompañaron de una mayor capacidad funcional —reflejada en mejoras en la distancia recorrida en caminatas de 6 minutos— y mejores resultados informados por los pacientes, incluyendo la clase funcional de la NYHA y las puntuaciones del SF-36. ¹² Cabe destacar que algunos de estos beneficios persistieron incluso después de la desactivación de la terapia, lo que sugiere la posibilidad de una restauración a largo plazo de la función miocárdica, en lugar de una respuesta fisiológica transitoria.

Los mecanismos precisos de la recurrencia de la IC en el único paciente reactivado con el dispositivo C-MIC aún no se comprenden por completo, aunque la progresión de la enfermedad subyacente, a pesar de los posibles beneficios a largo plazo de la terapia de microcorriente, podría ser un factor contribuyente. Se necesitan muestras más grandes para comprender mejor el fenotipo de la recurrencia de la IC tras la aplicación terapéutica de microcorriente y evaluar los posibles beneficios de la reaplicación de microcorriente al miocardio.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) ofrece una modalidad altamente precisa y reproducible para evaluar los cambios en la función y el remodelado del ventrículo izquierdo. La incorporación de la RMC en futuros estudios de C-MIC podría aportar información valiosa sobre el impacto estructural y funcional de la terapia de microcorrientes. Además, un protocolo de RMC "activado/desactivado", similar al utilizado en la investigación de la TRC, podría ayudar a determinar la sostenibilidad y reversibilidad de los efectos terapéuticos de la C-MIC.²⁰ Para ello, se están realizando estudios de compatibilidad con RM del sistema C-MIC, con el objetivo de ampliar las modalidades de imagen disponibles para la evaluación mecanicista y longitudinal del rendimiento del dispositivo.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones importantes. En particular, el reducido tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo control limitan significativamente la posibilidad de extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad a largo plazo de dejar el dispositivo in situ y la durabilidad de los efectos del tratamiento tras la terapia C-MIC. Las mejoras observadas podrían estar influenciadas por el tratamiento médico de base, la progresión natural de la enfermedad o el efecto placebo, por lo que no se deben extraer conclusiones causales. Al tratarse de un estudio exploratorio en una cohorte predominantemente masculina, no contó con la potencia estadística necesaria para evaluar resultados clínicos como la mortalidad. Se necesitarán estudios futuros, incluyendo un ensayo controlado con placebo, para evaluar con mayor rigor la seguridad y el impacto clínico de la terapia C-MIC.

Además, el horario de las visitas de seguimiento varió entre pacientes, en gran parte debido a las interrupciones causadas por la pandemia de COVID-19, lo que pudo haber generado inconsistencias en la recopilación de datos. Si bien se utilizaron horarios de visita flexibles para mitigar este efecto, persiste la posibilidad de sesgo residual.

La exclusión actual de pacientes con otros dispositivos cardíacos implantables, como sistemas de TRC, CCM y DAI, se basó en consideraciones de seguridad. Dado que el C-MIC administra una microcorriente continua a través de un parche epicárdico, los dispositivos capaces de detectar actividad eléctrica pueden ser susceptibles a interferencias. Hasta que nuevas pruebas de seguridad confirmen la compatibilidad y garanticen una discriminación fiable de la señal, estos pacientes permanecen excluidos. No obstante, el dispositivo C-MIC no depende de la resincronización eléctrica ni requiere una duración específica del complejo QRS, lo que podría favorecer una aplicabilidad más amplia en todos los fenotipos de IC-FEr. Estudios futuros deberían investigar si subgrupos específicos, como los definidos por la carga cicatricial o el historial de dispositivos, pueden obtener un mayor beneficio de esta terapia.

Para abordar las limitaciones de este estudio piloto, se realizó posteriormente un ensayo clínico aleatorizado y controlado más amplio (C-MIC II), que incluyó un grupo control que recibió tratamiento médico según las directrices y un análisis ciego de los criterios de valoración de imagen en un laboratorio central. Los hallazgos del C-MIC II, presentados recientemente en la conferencia ESC-HFA 2025, aportan evidencia adicional sobre la seguridad y la posible eficacia de la terapia con C-

MIC. ²¹ Paralelamente, se está llevando a cabo un estudio de seguimiento a largo plazo de la desactivación postratamiento en pacientes con C-MIC II (NCT05189860), que ofrecerá mayor información sobre la durabilidad de los efectos del tratamiento más allá del período inicial del ensayo.

A la luz de estas limitaciones, los hallazgos actuales deben considerarse generadores de hipótesis e interpretarse con la debida cautela.

Conclusiones

La terapia C-MIC representa un enfoque novedoso y prometedor para la mejora de la función cardíaca en pacientes con IC. Los primeros datos sugieren efectos favorables en la función ventricular y la evolución del paciente. Sin embargo, se necesita más investigación para profundizar en la comprensión del mecanismo de acción, optimizar la selección de pacientes y mejorar la seguridad y durabilidad de la terapia.

Futuros ensayos fundamentales y estudios mecanísticos serán esenciales para aprovechar al máximo el potencial de esta terapia bioelectrónica. Los hallazgos de este estudio de seguimiento son alentadores e indican que mantener el sistema C-MIC implantado hasta 30 meses después de la implantación inicial es seguro. No se reportaron eventos adversos relacionados con el dispositivo ni con el tratamiento, y las mejoras iniciales en la FEVI, la clase de la NYHA, la capacidad funcional y la calidad de vida se mantuvieron.

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer a Annette Holtdirk, PhD, por su apoyo estadístico en la preparación de este manuscrito.