

## INSUFICIENCIA CARDÍACA

# Predictores de ausencia de mejoría clínica a medio plazo con la terapia de resincronización cardíaca

Ernesto Díaz-Infante, Antonio Berruezo, Lluís Mont, Paulo Osoño, Emilio García-Morán, Alba Marigliano, Marta Sitges, Manel Azqueta, Carles Paré, África Muxí, Pilar Paredes, Xavier Fosch, Salvador Ninot, Eulalia Roig y Josep Brugada

Unidad de Arritmias. Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

**Introducción.** Alrededor del 30% de los pacientes no responde al tratamiento de resincronización para la insuficiencia cardíaca. El objetivo del estudio ha sido analizar las variables que pueden ser predictoras de falta de respuesta.

**Pacientes y método.** Se analizaron los resultados de una serie de 63 pacientes a los que se implantó un dispositivo de resincronización biventricular. Se realizó una valoración clínica y de parámetros de función ventricular izquierda basal y a los 6 meses. Se consideró que habían mejorado los pacientes que estaban vivos sin trasplante cardíaco y habían aumentado más de un 10% la distancia caminada en el test de los 6 min.

**Resultados.** La edad media fue de  $68,3 \pm 8$  años; 51 pacientes (81%) eran varones y la clase funcional de la NYHA era III-IV en el 79,4%. La fracción de eyección media fue  $22,4 \pm 6\%$ , la duración del QRS,  $177 \pm 25$  ms, y el 77,8% estaba en ritmo sinusal. Un 46% ( $n = 29$ ) tenía cardiopatía isquémica. A los 6 meses, el 69,8% respondió al tratamiento. La ausencia de mejoría se asoció con cardiopatía isquémica, historia de taquicardia ventricular monomórfica sostenida e insuficiencia mitral de grado > II/IV previa al implante, pero no mostró relación con el resto de los parámetros basales analizados. En el análisis de regresión logística, las 3 variables fueron predictores independientes de la falta de mejoría (OR = 4,8; IC del 95%, 1,2-18,3;  $p = 0,023$ ; OR = 8,7; IC del 95%, 1,8-41,3;  $p = 0,007$ ; y OR = 8,03; IC del 95%, 1,7-37,1;  $p = 0,008$ , respectivamente).

**Conclusión.** La probabilidad de responder al tratamiento de resincronización es menor en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia mitral importante o historia de taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 279-82

Financiación: Beca de la Fundación Española del Corazón a la Investigación Básica y Clínica en Cardiología del año 2001. Ernesto Díaz-Infante recibió la beca Dr. Gilbert Queraltó de la SEC del año 2003.

Correspondencia: Dr. L. Mont Girbau.  
Unidad de Arritmias. Instituto de Enfermedades Cardiovasculares.  
Hospital Clínic.  
Villaruel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: [lmont@clinic.ub.es](mailto:lmont@clinic.ub.es)

Recibido el 4 de agosto de 2003.  
Aceptado para su publicación el 23 de febrero de 2004.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Marcapasos. Resincronización cardíaca.*

### Predictors of Lack of Clinical Improvement at Mid-Term Follow-up With Cardiac Resynchronization Therapy

**Introduction.** About 30% of all patients do not respond to cardiac resynchronization therapy for heart failure. The objective of the study was to analyze the variables that may predict the lack of response.

**Patients and method.** We analyzed the results in a series of 63 patients who received cardiac resynchronization with a biventricular device. Clinical and left ventricular function parameters were evaluated at the beginning of the study and at 6 months. Responders were defined as those who were alive, had not received a heart transplant, and who achieved more than a 10% increase in distance in the 6-minute walking test.

**Results.** Mean age was 68.3 (8) years, 51 patients (81%) were men, and NYHA functional class was III-IV in 79.4%. Mean left ventricular ejection fraction was 22.4% (6%), QRS width was 177 (25) ms, and 77.8% were in sinus rhythm. Almost half (46%,  $n=29$ ) had ischemic heart disease. At 6-month follow-up, 69.8% of the patients were responders. Ischemic heart disease, sustained monomorphic ventricular tachycardia and a degree of mitral regurgitation >II/IV before implantation were associated with lack of response. No association was found for any of the other baseline variables. Logistic regression analysis identified all three of the aforementioned variables as independent predictors of lack of response: ischemic heart disease OR=4.8, 95% CI, 1.2-18.3,  $P=.023$ ; ventricular tachycardia OR=8.7, 95% CI, 1.8-41.3,  $P=.007$ ; and mitral regurgitation OR=8.03, 95% CI, 1.7-37.1,  $P=.008$ .

**Conclusion.** The likelihood of responding to resynchronization therapy is lower in patients with ischemic heart disease, significant mitral regurgitation, or sustained monomorphic ventricular tachycardia.

**Key words:** *Heart failure. Pacemakers. Cardiac resynchronization.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

TRC: terapia de resincronización cardíaca.  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
NYHA: New York Heart Association.  
DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.  
DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.  
TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan trastornos de la conducción que dan lugar a una contracción ventricular asincrónica e influyen de forma negativa en su pronóstico<sup>1,2</sup>. En la insuficiencia cardíaca persistente, la resincronización cardíaca está aceptada como una medida complementaria al tratamiento farmacológico<sup>3</sup> y ha demostrado, en ensayos clínicos aleatorizados, que puede mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida<sup>4-7</sup>. El metaanálisis de Bradley et al<sup>8</sup> muestra que la terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un tratamiento que mejora la supervivencia en la insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes no mejoran con la TRC<sup>5,6</sup> y, aunque se han relacionado parámetros ecocardiográficos y relativos a la localización del electrodo con la falta de respuesta a la TRC<sup>9,10</sup>, no se han identificado claramente variables clínicas previas al implante que puedan predecir una falta de mejoría con dicho tratamiento.

El propósito de nuestro estudio ha sido analizar de forma prospectiva las variables que pueden ser predictoras de una falta de respuesta a la TRC.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Se seleccionó para su inclusión en el estudio a los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que se encontraban en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA) a pesar de tratamiento farmacológico optimado y con dosis estables durante los 2 meses previos. Todos los pacientes debían presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) superior a 55 mm, bloqueo de rama izquierda con intervalo QRS  $\geq 130$  ms y una distancia recorrida en la prueba de la marcha durante 6 min inferior a 500 m.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión.

### Método

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, en el que los pacientes fueron incluidos consecutivamente. A los pacientes seleccionados se les realizó una evaluación basal que incluyó: valoración de la clase funcional de la NYHA, prueba de la marcha durante 6 min<sup>11</sup>, encuesta de calidad de vida usando el cuestionario de Minnesota para insuficiencia cardíaca<sup>12</sup> (a mayor puntuación, peor calidad de vida), ecocardiograma (diámetros ventriculares, valoración semicuantitativa<sup>13</sup> del grado de insuficiencia mitral y fracción de eyección calculada por el método de Simpson biplanar) y ventriculografía con isótopos en fase de equilibrio.

Tras la evaluación inicial, se les implantó el dispositivo de resincronización cardíaca Guidant Contak-HF<sup>®</sup>, Contak-Renewal<sup>®</sup> o Renewal II<sup>®</sup> (este último en caso de que hubiera indicación de implante de desfibrilador según los criterios aceptados) con un electrodo en la aurícula derecha (en caso de que se encontraran en ritmo sinusal), el ápex de ventrículo derecho y un electrodo Easy Track<sup>®</sup>, Guidant<sup>®</sup> especialmente diseñado para su colocación en una vena cardíaca distal, cateterizando el seno coronario mediante un catéter-guía.

Durante el seguimiento se realizó una evaluación completa de los pacientes a los 6 meses, aunque algunos requirieron revisiones no programadas. Se consideró que los pacientes habían tenido una respuesta positiva a la TRC en función de una variable clínica compuesta que incluía: ausencia de muerte de origen cardíaco o trasplante cardíaco y mejoría en la distancia recorrida durante la prueba de la marcha de los 6 min. Se exigió un aumento superior a un 10% en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 min, de forma individualizada para cada paciente, para considerar que había habido mejoría en el estado clínico. Aunque esta prueba se correlaciona solamente de forma moderada con el consumo pico de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa<sup>14</sup>, muestra una buena reproducibilidad intrapaciente a medio plazo<sup>15</sup>. Estudios previos han mostrado que es necesaria una variación mínima de un 10% para confirmar con un 99% de intervalo confianza que ha ocurrido un cambio real en el efecto de la terapia<sup>14</sup>.

### Programación del dispositivo

El dispositivo fue programado en modo de estimulación DDD en los pacientes en ritmo sinusal y en modo VVIR en los que se encontraban en fibrilación auricular, intentando asegurar un elevado porcentaje de estimulación biventricular en estos últimos, bien con fármacos,

bien con ablación del nodo auriculoventricular.

Para los pacientes en ritmo sinusal, el intervalo AV fue programado en 140 ms y el intervalo PV, en 120 ms, de acuerdo con los resultados obtenidos en estudios previos en este tipo de pacientes<sup>16-18</sup>. En todos los pacientes, la estimulación biventricular fue sincrónica (intervalo VV = 0).

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje y las variables cuantitativas, como media  $\pm$  desviación estándar (DE). La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante el test de la t de Student para muestras independientes. Para analizar la mejoría en distintos momentos del seguimiento, se aplicó, para variables cualitativas, el test de McNemar, y para variables cuantitativas, el test de la t de Student para datos apareados. Para el análisis multivariable se aplicó la regresión logística paso a paso. Se consideró estadísticamente significativa la diferencia entre variables cuando  $p < 0,05$ . El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 10.0.

### RESULTADOS

Desde enero de 2001 hasta enero de 2003, se seleccionó a 68 pacientes para el implante de un dispositivo de estimulación biventricular en nuestro centro. De estos 68 pacientes en que se intentó ubicar el electrodo de estimulación del ventrículo izquierdo en el sistema venoso coronario, no se logró en 5 (7,4%), y en otros 3 (4,4%) se perdió la posibilidad de estimulación ventricular izquierda debido a estimulación diafragmática intensa o aumento del umbral de captura. En 4 de estos pacientes se implantó con éxito un electrodo de estimulación del ventrículo izquierdo en el epicardio.

En los 64 pacientes que pudieron recibir TRC, se implantó un marcapasos de estimulación biventricular en 33 (51,7%) y un desfibrilador con estimulación biventricular en 31 (48,4%). Un paciente fue excluido del análisis porque murió al cuarto mes del implante como consecuencia de una neoplasia pulmonar.

Las características basales de los 63 pacientes que finalmente fueron analizados se describen en las tablas 1 y 2. La edad media fue  $68,3 \pm 8$  años y 51 pacientes (81%) eran varones. Un total de 50 pacientes (79,4%) estaba en clase funcional III o IV de la NYHA. La duración media del QRS fue de  $177 \pm 25$  ms y la FEVI media por ecocardiografía, del  $22,4 \pm 6\%$ . Un 46% de los pacientes tenían una miocardiopatía isquémica (con estenosis coronaria mayor del 70% demostrada por coronariografía o con infarto de miocardio previo documentado). Entre los 29 pacientes con cardiopatía isquémica, 21 (72,4%) habían tenido al menos un infarto miocardio previo y, de ellos,

TABLA 1. Características demográficas basales de los pacientes y tratamiento para la insuficiencia cardíaca antes de recibir la terapia de resincronización cardíaca

Características basales (n = 63)	
Edad (años)	68,3 $\pm$ 8
Varones, n (%)	51 (81)
Clase funcional NYHA	
II	13 (20,6)
III	42 (66,7)
IV	8 (12,7)
Puntuación calidad de vida	42,7 $\pm$ 21,2
Distancia prueba 6 min (m)	250 $\pm$ 141
Cardiopatía, n (%)	
No isquémica	34 (54)
Isquémica	29 (46)
Tipo de resincronizador, n (%)	
Marcapasos	32 (50,8)
Desfibrilador	31 (49,2)
Sin arritmia clínica	7 (22,6)
Síncopa con TV/FV inducible	3 (9,7)
TVMS	18 (58)
Fibrilación ventricular	3 (9,7)
Fibrilación auricular permanente, n (%)	14 (22,2)
PR (ms) (n = 49)	211 $\pm$ 34
QRS (ms)	177 $\pm$ 25
Medicación, n (%)	
Digoxina	30 (47,6)
IECA	55 (87,%)
Diuréticos de asa	62 (98,4)
Espironolactona	31 (49,2)
Bloqueadores beta	21 (33,3)
Amiodarona	24 (38,1)

AV: fibrilación ventricular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TV: taquicardia ventricular; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

TABLA 2. Datos ecocardiográficos basales y función sistólica basal mediante medicina nuclear

Características basales (n = 63)	
Mediciones ecocardiográficas	
FEVI (%)	22,4 $\pm$ 6
DTDVI (mm)	75,6 $\pm$ 9
DTSVI (mm)	61 $\pm$ 12
Grado de IM, n (%)	
0-I	39 (61,9)
II	13 (20,6)
III	10 (15,9)
IV	1 (1,6)
FEVI (%) ventriculografía con isótopos	22,2 $\pm$ 10

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesiastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral.

16 (55,2%) habían tenido un infarto de localización anterior.

Hubo 13 pacientes (20,6%) que se encontraban en

clase funcional II en el momento de la inclusión. Todos ellos tenían una FEVI < 30% y tenían la indicación de un marcapasos definitivo. Se les implantó un resincronizador para prevenir el teórico empeoramiento clínico que les podría ocasionar la asincronía inherente a la estimulación ventricular derecha. También se incluyó a 2 pacientes con FEVI entre 35 y 40% debido a que se encontraban en clase funcional III a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo.

Un total de 18 pacientes (28,6%) había tenido una taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) clínicamente documentada. La existencia de TVMS previa no se asoció de manera significativa con la existencia de un infarto de miocardio previo documentado (un 23,5% en pacientes sin infarto previo frente a un 35,7% en pacientes con infarto,  $p = 0,3$ ). Tampoco se asoció significativamente con la edad, la clase funcional, la etiología de la miocardiopatía, las dimensiones o la función sistólica del ventrículo izquierdo.

### Respuesta a los 6 meses de seguimiento

En la serie total ( $n = 63$ ), a los 6 meses se produjo una mejoría significativa respecto a la situación basal en la clase funcional de la NYHA, puntuación en el test de calidad de vida ( $41 \pm 20$  frente a  $30 \pm 18$ ;  $p < 0,001$ ), distancia caminada en 6 min ( $267 \pm 134$  frente a  $398 \pm 150$ ;  $p < 0,001$ ), DTDVI ( $75 \pm 9$  frente a  $73 \pm 9$ ;  $p = 0,001$ ), diámetro telediastólico del ventrículo derecho (DTSVI) ( $61 \pm 12$  frente a  $57 \pm 9$ ,  $p = 0,007$ ) y FEVI por ecocardiografía ( $23 \pm 6$  frente a  $28 \pm 9$ ;  $p < 0,001$ ) y ventriculografía con isótopos ( $23 \pm 9$  frente a  $28 \pm 14$ ;  $p = 0,005$ ).

En función de la variable compuesta que habíamos definido como respuesta positiva a la TRC tras 6 meses de seguimiento, 44 pacientes (69,8%) respondieron

satisfactoriamente. Los resultados del seguimiento a los 6 meses aparecen reflejados en la tabla 3. Durante el período de seguimiento no hubo diferencias significativas en cuanto a la medicación entre el grupo de pacientes que respondieron adecuadamente y el de los que no.

En los pacientes con respuesta positiva a la TRC hubo un incremento significativo en la clase funcional, encuesta de calidad de vida ( $13 \pm 17$  puntos), prueba de la marcha de los 6 min ( $170 \pm 125$  m) y FEVI (6 ± 8%), y una disminución significativa del DTDVI (3 ± 5 mm) y DTSVI (5 ± 8 mm).

Un total de 19 pacientes (30,2%) no tuvo una mejoría clínica en función de la variable compuesta previamente definida. De ellos, hubo 4 pacientes (6,3%) que fallecieron de causa cardíaca y 3 pacientes que recibieron un trasplante (4,8%) durante los 6 meses de seguimiento. En el grupo formado por los 12 pacientes restantes, que permanecían vivos sin haber recibido trasplante, no se objetivaron cambios significativos en la clase funcional, encuesta de calidad de vida, FEVI, DTDVI y DTSVI (tabla 3).

### Variables predictoras de respuesta al tratamiento

Se analizó qué variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales se asociaban con una respuesta satisfactoria a la TRC en nuestra serie de pacientes (tabla 4).

La ausencia de mejoría clínica mediante TRC a medio plazo se asoció con miocardiopatía dilatada de origen isquémico, con la existencia de TVMS previa al implante clínicamente documentada y con la presencia de insuficiencia mitral al menos moderada (grado II-IV sobre IV). El resto de los parámetros basales clínicos y

TABLA 3. Grado de mejoría en los pacientes que responden y en los que no responden

Variables	Ausencia de mejoría (n = 12)			Mejoría (n = 44)		
	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p
Clase funcional NYHA, n (%)						
I	0	0	0,5	0	15 (34,1)	< 0,001
II	3 (25)	4 (33,3)	0,5	9 (20,5)	22 (50)	< 0,001
III	6 (50)	6 (50)	0,5	32 (72,7)	7 (15,9)	< 0,001
IV	3 (25)	2 (16,7)	0,5	3 (6,8)	0	< 0,001
Puntuación test calidad vida	36 ± 19	38 ± 14	0,8	42 ± 20	29 ± 18	< 0,001
Marcha en 6 min (m)	251 ± 189	208 ± 180	0,04	264 ± 125	434 ± 118	< 0,001
Ecocardiograma						
FEVI (%)	24 ± 5	25 ± 6	0,8	23 ± 6	29 ± 9	< 0,001
DTDVI (mm)	75 ± 9	74 ± 8	0,4	75 ± 9	73 ± 9	0,002
DTSVI (mm)	59 ± 12	58 ± 9	0,95	62 ± 12	57 ± 10	0,002
Ventriculografía con isótopos						
FEVI (%)	16 ± 7	18 ± 9	0,2	24 ± 9	29 ± 12	0,007

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association.

TABLA 4. Datos basales en función de la variable clínica compuesta

VARIABLES	Ausencia de mejoría (n = 19)	Mejoría (n = 44)	p
Edad (años)	68,3 ± 6	68 ± 8	0,99
Sexo masculino, n (%)	16 (84,2)	35 (79,5)	0,67
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (68,4)	16 (36,4)	0,019
Fibrilación auricular, n (%)	5 (26,3)	9 (20,5)	0,61
PR (ms)	221 ± 34	207 ± 34	0,2
QRS (ms)	180 ± 27	176 ± 24	0,6
Desfibrilador	11 (57,9)	20 (45,5)	0,4
TVMS clínica previa al implante, n (%)	10 (52,6)	8 (18,6)	0,007
Clase funcional NYHA			
II	4 (21,1)	9 (20,5)	
III	10 (52,6)	32 (72,7)	
IV	5 (26,3)	3 (6,8)	0,1
Encuesta de calidad de vida	41,5 ± 20	42 ± 20	0,5
Distancia prueba 6 min (m)	215 ± 175	264 ± 125	0,3
Ecocardiograma			
FEVI (%)	22,4 ± 6	23 ± 6	0,97
DTDVI (mm)	78 ± 10	75 ± 9	0,18
DTSVI (mm)	62 ± 13	62 ± 12	0,5
IM ≥ II/IV, n (%)	11 (57,9)	13 (29,5)	0,033
Ventriculografía con isótopos			
FEVI (%)	24,8 ± 14	24 ± 9	0,4

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; NYHA: New York Heart Association; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

ecocardiográficos, al igual que la medicación empleada, no se asoció con la falta de mejoría clínica.

En la regresión logística se incluyeron las 3 variables anteriores y mostraron un valor predictivo independiente de ausencia de mejoría: TVMS (OR = 8,7; IC del 95%, 1,8-41,3;  $p = 0,007$ ), insuficiencia mitral al menos moderada (OR = 8,03; IC del 95%, 1,7-37,1;  $p = 0,008$ ) y miocardiopatía dilatada de origen isquémico (OR = 4,8; IC del 95%, 1,2-18,3;  $p = 0,023$ ).

Si excluimos a los pacientes que fallecieron o fueron trasplantados y se realiza el subanálisis considerando únicamente como pacientes que mejoran a los 6 meses a los que incrementan más de un 10% la distancia caminada en 10 min ( $n = 56$ ), sólo se identifican 2 variables como predictoras independientes de falta de mejoría: la presencia de TVMS (OR = 8,8; IC del 95%, 1,7-45,8;  $p = 0,009$ ) y el origen isquémico de la miocardiopatía (OR = 9,6; IC del 95%, 1,6-59,5;  $p = 0,015$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio presenta los resultados prospectivos de nuestros primeros 63 pacientes con TRC. Dichos resultados concuerdan con los de estudios previos en cuanto a la proporción de pacientes que responden a la terapia de resincronización (69,8%) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con trastorno de la conducción intraventricular<sup>5,6</sup>.

La principal aportación de este trabajo ha sido iden-

tificar variables clínicas y ecocardiográficas, previas al implante, que pueden ayudar a identificar pacientes con menor probabilidad de mejorar clínicamente con la terapia de resincronización. La mejoría se ha definido en función de una variable combinada que ha incluido a los pacientes que no han completado el seguimiento por muerte cardíaca o trasplante cardíaco, ya que ellos han presentado un cambio en el estado clínico más importante que el cambio en la clase funcional, calidad de vida o tolerancia al ejercicio. Sin embargo, en la bibliografía no se ha incluido la muerte o el trasplante cardíaco como falta de respuesta a la TRC, variables que sí han sido utilizadas en estudios de respuesta a tratamientos farmacológicos para la insuficiencia cardíaca<sup>19</sup>. Por otra parte, entendemos que la variación en la puntuación obtenida en el cuestionario de calidad de vida (que incluye aspectos psicosociales) es más subjetiva y puede presentar una mayor variabilidad, por lo que no se incluyó en la variable combinada.

En nuestra serie se han comportado como predictores independientes de ausencia de respuesta a la TRC la cardiopatía isquémica, la presencia de TVMS clínica previa al implante y la insuficiencia mitral al menos moderada.

En el grupo de pacientes que mejoró clínicamente a los 6 meses, en función de la variable anteriormente citada, el grado de mejoría obtenido es mayor que el encontrado en estudios previos que comparaban el efecto de la terapia de resincronización con el placebo.

bo, y es comparable al obtenido con fármacos ampliamente aceptados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Esto puede ser debido a que en dichos estudios no se analizaba de forma independiente al grupo de pacientes que realmente mejoraba. Además, como en los subanálisis del MIRACLE<sup>20</sup> y del MUSTIC<sup>21</sup>, se demuestra que la TRC produce un remodelado «inverso» (disminuyen los diámetros del ventrículo izquierdo y aumenta su función sistólica). Los datos de nuestra serie muestran que ese remodelado es realmente significativo en los pacientes que mejoraron desde el punto de vista clínico. Esto apunta a que, en una cuantía importante, la mejoría aportada por la terapia de resincronización puede radicar en que produce un remodelado «inverso» a medio plazo. En dichos subanálisis del MIRACLE y el MUSTIC se evidencia que los pacientes isquémicos presentan una mejoría de la FEVI y reducción del DTDVI y del DTSVI con la TRC a los 6-9 meses, aunque esa mejoría es significativamente menor que la observada en los no isquémicos.

Por otro lado, en los pacientes que no respondieron a la terapia de resincronización hubo un empeoramiento importante en la distancia recorrida en el test de los 6 min y variaciones no significativas en la clase funcional, en la puntuación obtenida en el test de calidad de vida y en las dimensiones y función sistólica del ventrículo izquierdo. Todos estos resultados validan la variable clínica compuesta que empleamos para definir a los pacientes que habían mejorado con la TRC.

El estudio de Reuter et al<sup>22</sup> es de los pocos estudios en que se ha clasificado a los pacientes en función de la respuesta a la TRC (variable combinada); en él también se ha identificado a la cardiopatía isquémica como predictora de falta de respuesta al tratamiento. Es posible que la falta de mejoría en los pacientes isquémicos se deba a la existencia de áreas acinéticas o discinéticas, consistentes en fibrosis sin miocitos viables, que no es posible resincronizar a pesar de que estimulamos en el punto de mayor retraso eléctrico. Estos resultados son apoyados también por el trabajo de Gasparini et al<sup>23</sup>, en el que se demuestra que los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico se produce mejoría con la TRC, pero en una cuantía menor que en los no isquémicos.

Por otro lado, en el estudio de Reuter et al<sup>22</sup>, la presencia de insuficiencia mitral no significativa fue predictora de falta de mejoría, al contrario que en el nuestro, donde fue la insuficiencia mitral al menos moderada la que se asoció con una falta de mejoría.

Se podría pensar que, en nuestra serie, la TVMS clínica fue un predictor de ausencia de mejoría clínica debido a que estos pacientes tienen una mayor probabilidad de muerte arrítmica. Sin embargo, en nuestra serie, el 100% de estos pacientes era portador de un desfibrilador, y cuando se realiza el subanálisis excluyendo a los pacientes que fallecen o son trasplantados,

la TVMS continúa siendo un predictor de falta de mejoría.

## Limitaciones

La principal limitación del trabajo es su reducido tamaño muestral, de lo que se derivan los amplios intervalos de confianza para la relación de predictores de ausencia de respuesta al tratamiento. Igualmente, este reducido tamaño disminuye el poder estadístico para identificar otros posibles predictores para la falta de respuesta. Sin embargo, creemos que es importante esta aproximación a la identificación de variables clínicas que pueden influir en la falta de respuesta a esta laboriosa y costosa modalidad de tratamiento. Sin duda, próximos análisis con un mayor tamaño muestral minimizarán estas limitaciones.

El objetivo del estudio ha sido identificar parámetros fácilmente disponibles para el clínico y no la identificación aislada de parámetros ecocardiográficos predictores de falta de mejoría. Por ello, las mediciones ecocardiográficas aportadas no han ido dirigidas a valorar la asincronía intraventricular o interventricular, sino que se han centrado en valorar los diámetros y la función del ventrículo izquierdo, así como el grado de insuficiencia mitral. Los datos ecocardiográficos que se aportan nos han servido, sobre todo, para correlacionarlos con la evolución clínica de los pacientes.

El estudio pretendía analizar la influencia de variables previas al implante del dispositivo, por lo que no se analizaron factores como la posición del electrodo del ventrículo izquierdo en la mejoría durante el seguimiento.

El elevado número de pacientes con arritmias ventriculares presentes en la muestra podría ser un sesgo de selección, porque en una proporción considerable de casos la indicación de la TRC se hizo desde una unidad de arritmias; sin embargo, el porcentaje de pacientes que no responden a la terapia de resincronización es similar al de otras series de la bibliografía.

## CONCLUSIONES

La terapia de resincronización para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca moderada-severa con un complejo QRS ancho por bloqueo de rama izquierda produce mejoría clínica en aproximadamente un 70% de los pacientes, mientras que un tercio empeora o no mejora con respecto a la situación basal. Los pacientes que responden lo hacen de forma clara, con una mejoría clínica importante. La cardiopatía isquémica, la TVMS clínicamente documentada y la insuficiencia mitral al menos moderada se comportan como factores predictores de falta de respuesta al tratamiento de resincronización cardíaca, y se debería tenerlas en cuenta antes de realizar la indicación de esta terapia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Farwell D, Patel NR, May A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21:1246-50.
- Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
- García-Bolao I, Macías A, Alegría E, Berenguel A, Gavira JJ, Azcárate P, et al. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante estimulación biventricular. Experiencia inicial en una serie de 22 casos consecutivos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:245-52.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
- Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, De Place C, Pavin D, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-21.
- Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-30.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
- Rector RS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. II. Content, reliability, and validity of a new measure: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198-209.
- Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
- Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540-9.
- Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi PG, Capomolla S, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* 2001;22:488-96.
- Delurgio D, Leon A, Abraham W, Kocovic D, Messenger J, Hayes DL. Echo-guided AV optimization for cardiac resynchronization does not change over time [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:651.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
- Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen B, Hansen PS, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure. *Circulation* 2002;106:2078-84.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
- Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* 2003;24:430-41.
- Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus non-responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.
- Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletta F, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *PACE* 2003;26:175-80.