



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Departamento de Medicina

**EFFECTO A MEDIO-LARGO PLAZO DE LA TERAPIA DE
RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN
SISTÓLICA SEVERA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CON
TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO**

Memoria presentada por Ana Rodríguez Almodóvar, licenciada en Medicina,
para optar al grado de Doctor

Ana Rodríguez Almodóvar

Córdoba, Marzo 2009

TITULO: *Efecto a medio-largo plazo de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo y con tratamiento médico óptimo*

AUTOR: ANA RODRIGUEZ ALMODOVAR

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2009
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ISBN-13: 978-84-7801-971-7
D.L.: CO 1293-2009

Dra Doña Dolores Mesa Rubio, Doctora en Medicina por la Universidad de Córdoba.

Hago constar:

Que el trabajo titulado: “EFECTO A MEDIO-LARGO PLAZO DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CON TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO”, ha sido realizado bajo mi dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía, por Doña Ana Rodríguez Almodóvar.

A mi juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Córdoba, a 5 de Marzo del 2009

Vº Bº de la Directora

Fdo: Dolores Mesa Rubio

Dr Don José Suárez de Lezo Cruz Conde, Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Córdoba.

Hago constar:

Que el trabajo titulado: “EFECTO A MEDIO-LARGO PLAZO DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CON TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO”, ha sido realizado bajo mi codirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía, por Doña Ana Rodríguez Almodóvar.

A mi juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Córdoba, a 5 de Marzo del 2009

Vº Bº del Director

Fdo: José Suárez de Lezo Cruz Conde

A mis padres y a Juan

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado en la elaboración de esta tesis.

A la Dra **Dolores Mesa Rubio**, a quien expreso una profunda admiración, su dedicación y conocimientos han sido determinantes para la realización de este proyecto. Gracias por dirigirme en este largo camino.

Al profesor Dr. **José Suárez de Lezo Cruz Conde**, su participación en la dirección de este proyecto ha supuesto para mi todo un privilegio y una gran satisfacción. Gracias por introducirme en el apasionante mundo de la investigación.

Al Dr **José María Arizón del Prado**, por el entusiasmo e ilusión con el que realiza su trabajo y que ha hecho posible el inicio de la terapia de resincronización en nuestro hospital, así como por la confianza y el apoyo que me ha brindado durante todos estos años. Al Dr **Amador López Granados**, por ser un modelo a seguir en el trato con el enfermo, sin su colaboración no se hubiera podido realizar este proyecto. A la enfermera **Carmen Segura** por su disposición y porque ha hecho posible el seguimiento de los enfermos incluidos en este estudio.

A los médicos adjuntos del laboratorio de ecocardiografía del Servicio de Cardiología de Córdoba, Dr **Martín Ruiz**, Dr **Elias Romo** y Dra **Mónica Delgado** por su labor en la realización de los estudios ecocardiográficos incluidos en esta tesis.

Al Dr **Jaime Casares**, cirujano que ha colaborado con el Servicio de Cardiología y ha llevado a cabo la implantación de los dispositivos de resincronización en nuestro hospital.

Al resto de Cardiólogos del Hospital Reina Sofia de Córdoba, Dr **Manuel Pan**, Dr **Miguel Romero**, Dr **José Segura**, Dr **Djordge Pavlovic**, Dr **Juan Carlos Castillo**, Dr **Manuel Anguita** y Dr **Ignacio Tejero** que durante cinco años me han servido como modelo y han realizado el esfuerzo de lograr mi formación como Cardióloga. En especial quiero expresar mi agradecimiento a la Dra **Soledad Ojeda** que durante este tiempo no sólo ha sido un ejemplo en lo profesional, sino que también una buena amiga en la que confiar.

A la Dra **Carmen Durán** mi compañera de residencia y amiga, por su disposición y apoyo incondicional, por estar a mi lado en los momentos más difíciles y también en los más felices, por lo agradable y sencillo que resulta trabajar a su lado.

Gracias por tu amistad. Al resto de médicos con los que he compartido mi etapa como residente, por todos los buenos momentos que hemos compartido: Dra **Carmen Rus**, Dra **Isabel Ureña**, Dr **Juan Herrador**, Dr **Javier Ariza**, Dr **Jaime Fernández-Dueñas**, Dr **Francisco Mazuelos**, Dra **Fátima Esteban**, Dr **Germán Hernández**, Dr **Álvaro Moreno**, Dr **Juan Luis Bonilla**, Dr **Antonio Gámez**, Dr **Manuel Crespín**, Dr **Daniel García**, Dr **Francisco Toledano** y Dra **Carmen León**.

A las enfermeras **Rosalía Madrid** y **Toñi Nevado** por el cariño brindado en este tiempo y por la paciencia que me han demostrado en la enseñanza de la ecocardiografía. Al resto de **personal de enfermería del Hospital Reina Sofía** (no os nombro uno a uno por no dejar a nadie en el tintero) por el trato amable y amigo de todos estos años. Sin vosotros/as el periodo de la residencia, uno de los mejores de mi vida, hubiera sido distinto.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Infanta Cristina de Parla, al Jefe de Servicio el Dr **Karoni**, y al resto de mis compañeros y en especial a las enfermeras **Carmen de Oro** y **Encarna Silva**, por el cariño con el que me han integrado en su unidad, y por amenizar esta última etapa, sin duda una de las más determinantes.

A **mis padres** y a **mis hermanos**. Por estar siempre a mi lado. Porque sin vuestro apoyo, cariño y consejo no hubiera podido ser nada de lo que hoy soy.

A **Juan**, por su dedicación y entrega. Porque sin su apoyo y sin sus consejos no hubiera podido culminar este proyecto. Por ser la razón y la luz de cada uno de mis días.



ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	16
A.- INSUFICIENCIA CARDIACA	17
1.- Definición.....	17
2.- Magnitud de la enfermedad.....	17
3.- Etiología de la insuficiencia cardiaca.....	20
4.- Remodelado ventricular en la insuficiencia cardiaca.....	22
5.- Muerte súbita en la insuficiencia cardiaca.....	24
6.- Evolución y progresión de la insuficiencia cardiaca.....	26
B.- TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA	28
1.- Trastorno de la conducción del haz de his-purkinje.....	29
2.- Resincronización cardiaca: mecanismos de acción.....	30
3.- Estudios sobre la terapia de resincronización cardiaca.....	33
4.- Estudios costes y costes-eficacia en la terapia resincronización	41
5.- Selección de los pacientes para la terapia de resincronización...	42
6.- Valoración ecocardiográfica de la asincronía.....	47
7.- Métodos ecocardiograficos para valorar asincronias.....	49
8.- Implantación de los dispositivos biventriculares.....	57
9.- Optimización de los dispositivos de resincronización.....	60
10.- Seguimiento en la terapia de resincronización.....	63
11.- Resincronización cardiaca ¿Con o sin desfibrilador?.....	66
12.- Nuevas perspectivas en la terapia de resincronización.....	71
3.- OBJETIVOS	78
4.- PACIENTES Y MÉTODOS	81
1.- PACIENTES.....	83
2.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	83
3.-PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	84
3.1.- Estudio basal previo a la implantación del dispositivo.....	84
3.2.- Implantación del dispositivo de resincronización.....	91
3.3.- Optimización ecocardiográfica del dispositivo.....	91

3.4.- Seguimiento clínico y ecocardiográfico.....	93
4.- DEFINICIÓN DE EVENTOS.....	93
4.1.- Eventos mayores.....	94
4.2.- Respondedores clínicos a la TRC.....	94
4.3.- Respondedores con respecto al remodelado cardiaco.....	94
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	95
5.- RESULTADOS.....	96
1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS TRATADOS CON TRC...	97
2.- IMPLANTE DEL DISPOSITIVO DE RESINCRONIZACIÓN.....	103
3.- SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	106
4.- SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO.....	109
5.- RESPONDEDORES CLINICOS FRENTE A NO RESPONDEDORES	113
6.- INFLUENCIA DEL GRADO DE INSUFICIENCIA MITRAL EN LA RESPUESTA TRC.....	119
7.- INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA.....	124
8.- INFLUENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA.....	129
6.- DISCUSIÓN.....	135
7.- CONCLUSIONES.....	169
8.-ABREVIATURAS.....	173
9.-BIBLIOGRAFIA	177



INTRODUCCIÓN

A.- INSUFICIENCIA CARDIACA

1.- DEFINICIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo debido a una alteración cardiaca, bien estructural o funcional, que provoca un deterioro de la capacidad del ventrículo para realizar su función. Las manifestaciones cardinales de esta enfermedad son la disnea, que limita la tolerancia al ejercicio, y la sobrecarga de volumen, que puede conducir a la congestión pulmonar y al edema periférico. Dichas manifestaciones deterioran la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, pero no dominan necesariamente el cuadro clínico al mismo tiempo.¹

2.- MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD

La carencia de buenos criterios diagnósticos y la ausencia de hasta hace relativamente poco de tratamientos eficaces para la insuficiencia cardiaca, han hecho que el conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad haya sido menor que el de otras enfermedades cardiovasculares.

2.1.- Prevalencia de la insuficiencia cardiaca

El estudio PRICE², recientemente publicado, tiene como objetivo evaluar la prevalencia de insuficiencia cardiaca en la población general de personas de 45 o más años en nuestro país. Los datos de este estudio demográfico, de 15 centros de asistencia sanitaria en España, subrayan la prevalencia creciente de la insuficiencia cardiaca en las personas de más de 45 años, con unos valores estimados del 6.8% de la población total,

y unas cifras tan sólo modestamente superiores en las mujeres que en los varones. Además, la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad, de tal manera que, en promedio, el 16.1% de las personas de más de 74 años tienen diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

La prevalencia descrita de la insuficiencia cardiaca respalda la observación internacional general de que hay un número creciente de pacientes que presentan este trastorno. Esto se debe, probablemente, a varias razones. En primer lugar, por el envejecimiento de la población. En segundo lugar, por el aumento de la supervivencia de los enfermos con infarto agudo de miocardio y de los hipertensos debido a la mejora de los tratamientos. Esta mayor supervivencia permite que los pacientes acaben desarrollando insuficiencia cardiaca, una vía final común de muchas cardiopatías. Y en tercer lugar, empezamos a tener algunas evidencias de que los mejores tratamientos de la insuficiencia cardiaca, especialmente beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), están teniendo algún impacto en la población al mejorar la supervivencia de estos pacientes. Por lo tanto a mayor supervivencia, mayor es su prevalencia.

2.2.- Incidencia de la insuficiencia cardiaca

Para medir la incidencia de la insuficiencia cardiaca, hay que realizar estudios de seguimiento de personas libres de enfermedad durante un período y contabilizar la aparición de nuevos casos. No existen datos poblacionales de incidencia en España. La información más detallada sobre este parámetro en el mundo proceden del estudio Framingham³. La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad y alcanza el 1% al año en las personas mayores de 65 años, además es dos veces mayor en los hipertensos

que en los normotensos, y 5 veces mayor en las personas que han tenido un infarto de miocardio que en los que no lo han tenido.

2.3.- Hospitalización por insuficiencia cardiaca

En España se producen cerca de 80000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca cada año. Al igual que en otros países desarrollados, esta enfermedad es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, por delante de la cardiopatía isquémica y el ictus, y da cuenta de aproximadamente el 5% de todas las hospitalizaciones⁴. Los ingresos por insuficiencia cardiaca muestran un claro patrón estacional y son mucho más frecuentes en invierno que en verano. Además, el número de ingresos hospitalarios por este motivo, ha aumentado mucho en los últimos años en España y en la mayoría de los países desarrollados, y es previsible que siga haciéndolo en el futuro inmediato, debido al envejecimiento de la población^{4,5}. En nuestro país, la insuficiencia cardiaca es una causa más frecuente de hospitalización entre las mujeres que entre los varones. Además, la importancia de esta enfermedad como causa de ingreso hospitalario ha aumentado progresivamente dentro del conjunto de las enfermedades cardiovasculares⁶.

2.4.- Mortalidad por insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es la tercera causa de muerte cardiovascular en España, detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular⁷. En el año 2000, entre los varones, la insuficiencia cardiaca fue responsable del 4% de todas las defunciones y del 10% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares; entre las mujeres los porcentajes correspondientes fueron del 8% y del 18% respectivamente. La mortalidad por insuficiencia cardiaca aumenta desde el norte de España hasta el sur

y las regiones mediterráneas, y muestra un patrón similar al de la mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular ⁷.

La mortalidad por insuficiencia cardiaca ha descendido progresivamente, en ambos sexos, desde 1977 hasta la actualidad, aunque se encuentra estabilizada en las personas de 85 años o más ⁷. A pesar del descenso de las tasas de mortalidad, el número total de defunciones ha aumentado entre las mujeres en el período 1980-2000 debido al incremento de la población y a su envejecimiento progresivo. También entre las mujeres, la insuficiencia cardiaca ha aumentado su importancia como causa de muerte en el conjunto de las enfermedades cardiovasculares.

3.- ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Las enfermedades que pueden conducir a una situación de insuficiencia cardiaca son muy variadas y su reconocimiento tiene gran trascendencia, pues puede modificar el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico⁸. De forma práctica hablaremos de 3 tipos de causas de insuficiencia cardiaca: predisponentes, determinantes y precipitantes (**tabla 1**).

Las causas predisponentes, también llamadas factores de riesgo, son marcadores que se asocian con una mayor probabilidad de aparición de insuficiencia cardiaca y pueden identificarse en la población sin cardiopatía o sin síntomas de esta enfermedad. A su vez, se dividen en etiológicas, probablemente etiológicas y no etiológicas.

Las causas predisponentes etiológicas son las alteraciones estructurales, congénitas o adquiridas, que producen una alteración de la fisiología normal del corazón. La principal es la cardiopatía isquémica, responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia cardiaca en Estados Unidos ⁹, sobre todo en varones. Las causas

predisponentes probablemente etiológicas se asocian con una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, sin que exista una relación causal demostrada. La principal es la hipertensión arterial (HTA), especialmente prevalente en mujeres y en individuos de raza negra con insuficiencia cardiaca^{10,11}. En las causas predisponentes no etiológicas no existe una relación causa-efecto directa con la enfermedad¹². Incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el sobrepeso, la cardiomegalia, la capacidad vital reducida, el tabaquismo, la proteinuria y las anomalías en el electrocardiograma basal¹².

Tabla 1: Esquema que resume las principales causas en la insuficiencia cardiaca.

PREDISPONENTES		Ejemplos
Etiológicas		Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas
Probablemente etiológicas		HTA, diabetes, historia de fiebre reumática
No etiológicas		Edad, sexo masculino, obesidad, tabaquismo
DETERMINANTES		
Miocardiopatías	Primarias	Miocardiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva
	Secundarias	Isquémica, infecciosa, tóxica, metabólica
Sobrecarga ventricular	Presión	HTA, estenosis aórtica, hipertensión pulmonar
	Volumen	Insuficiencias valvulares, cortocircuitos
Llenado ventricular alterado		Hipertrofia ventricular, estenosis mitral/tricúspide, tumores, taponamiento, pericarditis constrictiva
Arritmias		Bradicardia, taquicardia, taquimiocardiopatía
PRECIPITANTES		
Cardíacas		Arritmias, isquemia miocárdica.
Extracardíacas		Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolia pulmonar, anemia, fármacos, cirugía

Las causas determinantes de insuficiencia cardiaca son las que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de carga hemodinámica y la frecuencia cardiaca. Pueden clasificarse en alteraciones miocárdicas (primarias o secundarias), sobrecargas hemodinámicas, defectos de llenado ventricular, disinergia ventricular y alteraciones del ritmo cardíaco.

Por último, las causas precipitantes de la insuficiencia cardiaca son los factores que provocan la descompensación de una situación de estabilidad en pacientes con o sin diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca, pero con una cardiopatía estructural subyacente.

4.- REMODELADO VENTRICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es síndrome clínico que constituye la vía final común a muchas de las enfermedades que afectan al corazón. Es una enfermedad de gravedad progresiva y letal si se deja a su libre evolución. Una vez instaurada la lesión cardiaca, se pone en marcha una serie de mecanismos compensadores que inicialmente tratan de mantener el gasto cardiaco pero, de igual forma y a más largo plazo, aceleran el deterioro del músculo cardíaco y provocan síntomas y signos de congestión circulatoria y bajo gasto.

La principal manifestación de la acción de estos mecanismos es el remodelado del ventrículo izquierdo, que consiste en la modificación de la forma, la estructura y la función del ventrículo izquierdo, que es la clave de la progresión de la enfermedad. El proceso empieza cuando el miocardio se lesiona, bruscamente o de forma crónica¹³ **(Figura 1)**.

Clínicamente, el curso progresivo del remodelado ventricular varía ligeramente según la causa. Aunque no se pretende realizar una revisión de los aspectos moleculares y celulares del remodelado, el proceso puede resumirse en las dos principales causas de insuficiencia cardíaca, es decir la cardiopatía isquémica y la hipertensiva.

Tras un infarto de miocardio, el músculo no infartado intenta compensar el déficit y mantener la función de la cámara. Los segmentos restantes se vuelven inmediatamente hipercontráctiles y empiezan a hipertrofiarse. Consecuentemente, están expuestos a unas cargas de trabajo mayores, con un mayor estrés parietal, lo cual precipita la liberación de neurohormonas y citocinas que provocan disfunción celular y su muerte mediante apoptosis. Los miocitos viables se alargan (remodelado celular) debido al esfuerzo fisiológico para reducir el estrés hemodinámico de las células individuales. Sin embargo, el efecto neto es un ventrículo globular, dilatado e hipocontráctil.

Por el contrario, los pacientes hipertensos desarrollan hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, reduciendo así el estrés de cada miocito. En este caso, el mecanismo compensador reduce la carga de trabajo sobre las células aisladas pero provoca fibrosis miocárdica y rigidez diastólica del ventrículo, empeorando las presiones de llenado. Eventualmente, estas fuerzas hemodinámicas aumentan el estrés parietal y la liberación de neurohormonas y citocinas provocando el desarrollo de un ventrículo izquierdo hipocontráctil globuloso y dilatado, indistinguible del de la insuficiencia cardíaca evolucionada secundaria a cardiopatía isquémica. Por lo tanto, aunque el remodelado inicialmente sea una respuesta de adaptación, se convierte gradualmente en mala adaptación y conduce a la descompensación progresiva¹⁴.

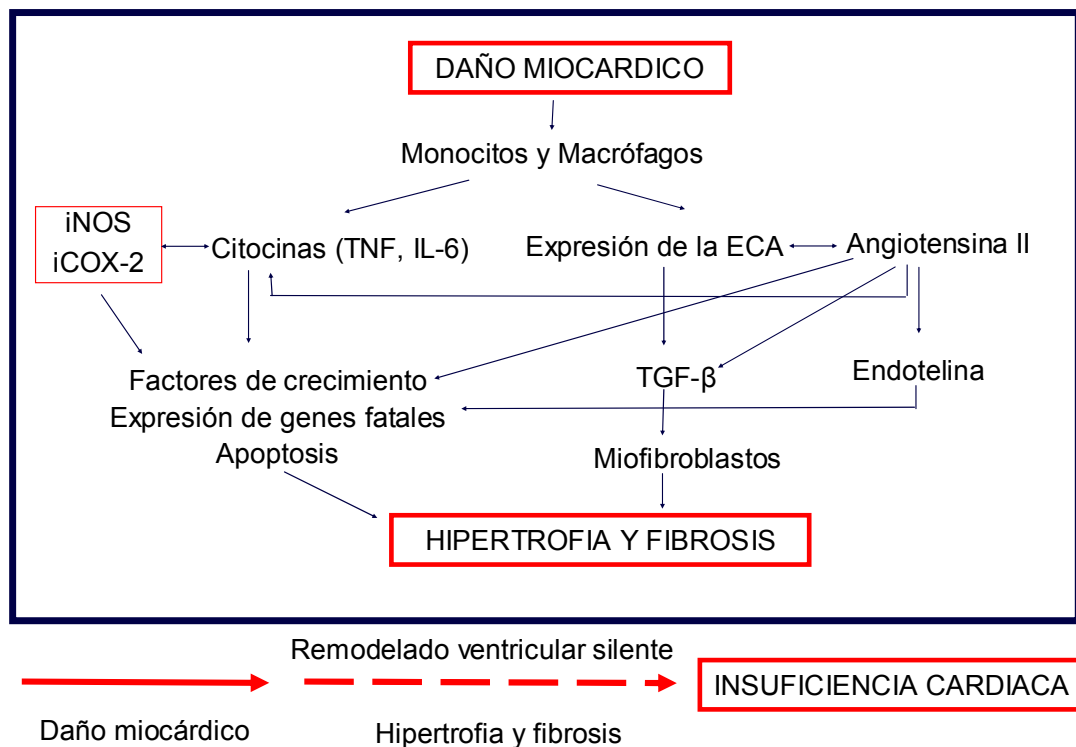


Figura 1. Mediadores que intervienen en el remodelado ventricular

Una vez se pone en marcha el proceso de remodelado, la historia natural conduce inexorablemente a insuficiencia cardiaca, a menos que la muerte súbita lo impida. Además, la extensión del remodelado^{15,16}, y el grado de reversión que puede conseguirse mediante el tratamiento, se correlaciona con la evolución.

5.- MUERTE SÚBITA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con insuficiencia cardiaca pueden fallecer como consecuencia de un fallo progresivo de bomba, definido como una muerte precedida por un deterioro hemodinámico o sintomático de la condición del paciente, o de muerte súbita que es aquella muerte natural debida a causas cardiacas, manifestada por una pérdida de

conciencia brusca en la primera hora desde el inicio de los síntomas agudos; puede conocerse la existencia de una cardiopatía previa, pero el momento y modo de la muerte son inesperados¹⁷. En las series publicadas, cuando se analizan todos los fallecimientos que ocurren en pacientes con insuficiencia cardiaca, entre el 30 y el 50% se clasifican como muerte súbita¹⁸. De estas últimas, la causa más frecuente es la de origen arrítmico¹⁹.

Los mecanismos que conducen a la muerte súbita en los pacientes con insuficiencia cardiaca son multifactoriales y complejos²⁰. Estos dependen en gran parte de la causa: en las de origen isquémico, es fundamentalmente arrítmica, por eventos isquémicos agudos, o por bradiarritmias; en las de causa no isquémica, el porcentaje de muerte súbita arrítmica parece ser inferior.

El hecho de que dispongamos de poderosos medios para prevenir la muerte súbita, como el desfibrilador automático implantable (DAI), hace que sea deseable poder seleccionar a aquellos pacientes que presentan un riesgo más alto de muerte súbita y, por tanto, tengan un mayor beneficio potencial, dado que estos medios no carecen de inconvenientes. En general, podemos decir que el riesgo de muerte súbita parece mayor en pacientes cuya insuficiencia cardiaca es de etiología isquémica. Además, una variabilidad reducida de la frecuencia cardiaca como manifestación de una mayor activación simpática también se acompaña de un riesgo elevado; por la misma razón, la administración de beta-bloqueantes predice un menor riesgo. La detección de taquicardia ventricular no sostenida en la monitorización Holter también es un dato de mal pronóstico. Pero todos estos factores no tienen valor si la función ventricular está conservada, siendo así que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el predictor independiente más potente de la muerte súbita cardiaca. A raíz del estudio

COMPANION²¹, se le ha prestado atención a la duración del QRS y más particularmente, a la presencia de bloqueo de rama izquierda (BRI).

6.- EVOLUCION Y PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En nuestro medio, es común la utilización de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) para reflejar la severidad de los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Pero, en los últimos años, para una mejor comprensión del proceso evolutivo que lleva a la insuficiencia cardiaca, se propugna la utilización de una clasificación más acorde con los conceptos actuales que incluya estadios preclínicos del desarrollo de la insuficiencia cardiaca, en los que la identificación de los pacientes permita una intervención preventiva eficaz. La AHA/ACC han desarrollado una nueva clasificación que pone el énfasis en la evolución y progresión de la insuficiencia cardiaca (**tabla 2**). Esta clasificación reconoce que hay factores de riesgo y alteraciones estructurales que llevan al desarrollo de insuficiencia cardiaca.

La implicación de este sistema de clasificación es que las estrategias preventivas, incluido el uso de fármacos, antes del desarrollo de disfunción ventricular izquierda y de síntomas de insuficiencia cardiaca puede conllevar una reducción de la progresión y la morbimortalidad de pacientes de que otra forma estarían destinados a desarrollar insuficiencia cardiaca.

Tabla 2. Estadios de la insuficiencia cardíaca (Guías práctica clínica ACC/AHA)

Estadio	Descripción	Ejemplos
A	Pacientes con alto riesgo de desarrollar IC. No presentan anomalías estructurales o funcionales del pericardio, miocardio ni válvulas cardíacas, y nunca han mostrado datos clínicos de IC	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión sistémica • Cardiopatía isquémica • Diabetes mellitus • Historia tratamiento cardiotoxico • Historia personal de fiebre reumática • Historia familiar de miocardiopatía
B	Pacientes que han desarrollado una cardiopatía estructural que se asocia claramente con el desarrollo de IC, pero nunca han mostrado datos clínicos de IC	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia VI o fibrosis • Dilatación o hipocontractilidad del VI • Valvulopatía asintomática • Infarto de miocardio previo
C	Pacientes con síntomas actuales o previos de IC, asociados con cardiopatía estructural de base	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea por disfunción sistólica del VI • Pacientes asintomáticos sometidos a tratamiento por síntomas previos de IC
D	Pacientes con cardiopatía estructural avanzada y síntomas acusados de IC, a pesar de tratamiento médico máximo, y que requieren intervenciones especializadas	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes frecuentemente hospitalizados • Hospitalizados esperando trasplante • Pacientes en su domicilio con infusión continua aminas o con dispositivo de asistencia mecánica circulatoria • Pacientes con cuidados paliativos para IC

Las terapias farmacológicas enlentecen la progresión de la enfermedad, sobre todo en estadios iniciales. Una vez que los síntomas se han desarrollado, se deben instituir terapias agresivas para mejorar los síntomas y la calidad de vida, intentando disminuir la morbimortalidad debida al fallo progresivo de bomba y a la muerte súbita.

Actualmente disponemos de modalidades terapéuticas novedosas que pueden complementar el tratamiento en pacientes sintomáticos a pesar de recibir tratamiento farmacológico óptimo. Estas terapias incluyen la resincronización cardíaca (TRC), con o sin desfibrilador automático implantable. En el año 2005 en las guías publicadas por

la ACC/AHA/NASPE¹ se incluyó la TRC como indicación clase IA en pacientes estadio C o D. En el año 2008 se han publicado las guías de práctica clínica de la ESC²², indicando la TRC con función de desfibrilador como clase IA, a los pacientes en clase III-IV de la NYHA que están sintomáticos a pesar de un tratamiento médico óptimo, que tienen una FEVI \leq 35% y un QRS \geq 120 mseg, así como una expectativa de vida mayor a un año. Teniendo en cuenta los criterios de selección de estas guías, aproximadamente un 10% de una población con insuficiencia cardíaca no seleccionada sería candidato a TRC²³, lo que representa a cerca de 50.000 pacientes en Europa Occidental y 500.000 en Estados Unidos.

B.- TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La insuficiencia cardíaca es el estadio final de numerosas enfermedades cardiovasculares y en la actualidad es uno de los principales problemas sociosanitarios. Aunque los fármacos y distintas alternativas quirúrgicas han conseguido una mejoría de la sintomatología y la supervivencia, son muchos los pacientes que continúan teniendo una baja calidad de vida y una alta tasa de mortalidad.

Por otro lado, un porcentaje no despreciable de pacientes con insuficiencia cardíaca (hasta un 30%) presenta trastornos significativos de la conducción eléctrica intraventricular o interventricular, y se dispone de una amplia evidencia de que la mortalidad aumenta de forma directamente proporcional a la duración del complejo QRS²⁴. En los últimos años está adquiriendo un gran interés la TRC, que trata de contrarrestar los efectos que implica el trastorno de la conducción.

1.- TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN DEL HAZ DE HIS-PURKINJE.

El bloqueo de rama izquierda (BRI) conduce ²⁵, por una parte, a una alteración de la sincronía del propio ventrículo izquierdo. Esto tiene como consecuencia una disminución de la contractilidad cardiaca que produce una reducción de la fracción de eyección, con un descenso del gasto cardiaco y, en consecuencia, un empeoramiento de la situación hemodinámica del paciente y, por tanto, un deterioro funcional del enfermo. Por otro lado, esta asincronía intraventricular aumenta o desarrolla la presencia de insuficiencia mitral, debido quizá a la alteración de la función de los músculos papilares, con retraso de la contracción en la pared lateral. La segunda consecuencia de la alteración de la conducción cardiaca es la asincronía atrioventricular, que produce una menor aportación de la aurícula al llenado ventricular, con lo que aumenta la presión de la aurícula izquierda y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. La propia prolongación de la sístole conduce a una reducción del tiempo de llenado que puede empeorar o condicionar la aparición de disfunción diastólica. Finalmente, también ocurre una asincronía interventricular, lo que hace que disminuya el volumen de eyección del ventrículo derecho y empeore la situación global del paciente.

Por tanto, la alteración eléctrica que se produce en el BRI tiene una serie de consecuencias mecánicas y hemodinámicas que, en última instancia, producen un remodelado ventricular que hará que el corazón se comporte de manera poco eficiente y, en consecuencia, deteriore aún más la situación clínica del paciente. Por estos motivos, ante un mismo grado de insuficiencia cardiaca, los pacientes que tengan un mayor trastorno de la conducción presentarán una mayor mortalidad, como señaló Gottipaty²⁶. Aproximadamente, un 15% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presenta un retraso en la conducción interventricular o intraventricular^{23,27}. En los sujetos con

insuficiencia cardiaca moderada-severa, este retraso ocurre hasta en un tercio de los casos^{28,29}. En los pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI reducida que, además, presentan un BRI, se produce un descenso aún mayor de la contractilidad por diversos motivos, como la ausencia de coordinación en la contractilidad del ventrículo izquierdo, la contracción anómala del septo, la alteración del llenado ventricular y el aumento de la insuficiencia mitral, lo que hace que se incremente la mortalidad²⁹.

2.-RESINCRONIZACIÓN CARDIACA: MECANISMOS DE ACCIÓN

Los mecanismos por los que la resincronización cardiaca puede mejorar la función ventricular izquierda y provocar una mejora funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva son complejos.

La TRC puede reducir la asincronía interventricular mecánica entre los ventrículos derecho e izquierdo que puede inducir cualquier retraso en la conducción interventricular. Tal como se ha dicho, el BRI es la alteración de la conducción interventricular más frecuente en la mayoría de las miocardiopatías. La mayoría de los datos disponibles han sido recogidos a partir de pacientes con BRI. Aunque se dispone de muy pocos datos de pacientes con bloqueo de rama derecha e insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV, su respuesta a la resincronización cardiaca no parece distinta a la de los pacientes con BRI³⁰.

La reducción de la asincronía intraventricular en el ventrículo izquierdo asociada al BRI parece ser más importante. La minimización de la asincronía intraventricular se ha demostrado que mejora la función global del ventrículo izquierdo y consigue una mejora funcional. La estimulación únicamente desde sitios específicos del ventrículo izquierdo también puede reducir la activación anómala de este ventrículo y mejorar su

eficiencia de contracción³¹⁻³³. Los primeros trabajos del estudio PATH-CHF I (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) demostraron que la mejoría de la eficiencia ventricular izquierda, el dP/dT y la presión del pulso fue mayor cuando el ventrículo izquierdo era estimulado desde el tercio medio de la pared lateral.

Los estudios de TRC han demostrado cambios en los parámetros ecocardiográficos compatibles con la inversión del remodelado ventricular izquierdo, incluyendo la reducción de los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo. Aunque se asume que el remodelado inverso es debido parcialmente a los cambios crónicos derivados de la resincronización, también se han demostrado cambios agudos en la función ventricular. Varios investigadores han demostrado cambios agudos en la eficiencia ventricular izquierda tal como pone de manifiesto un aumento del dP/dT ventricular izquierdo. Parece que tanto la alteración hemodinámica aguda como el “remodelado” crónico son responsables de la mejoría observada en la resincronización.

También existen pruebas de que la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca se correlaciona con el tamaño del ventrículo izquierdo³⁴. Varios estudios han demostrado que la TRC consigue disminuir el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo^{25,35}. Con técnicas ecocardiográficas también se ha demostrado una reducción de la masa ventricular izquierda²⁵.

A menudo puede verse, al aplicar la resincronización, una reducción de la insuficiencia mitral funcional³⁶⁻³⁸. Descrito inicialmente en estudios observacionales no aleatorizados^{36,37}, la reducción de la insuficiencia mitral funcional también ha sido demostrada en estudios controlados^{38,39}. Al igual que con la mejoría funcional general y la mejoría de la eficiencia del ventrículo izquierdo, la reducción de la insuficiencia mitral funcional esta relacionada con la alteración hemodinámica aguda y con el remodelado inverso a largo plazo. Al resincronizar la contracción ventricular izquierda,

la tasa de elevación de la presión sistólica del ventrículo izquierdo, aumenta el dP/dt ventricular izquierdo que, a su vez, provoca un aumento del gradiente de presión transmitral y una reducción de la insuficiencia mitral funcional³⁹. A largo plazo, al reducirse los volúmenes telesistólico y telediastólico también disminuyen los diámetros telesistólico y telediastólico. Además, se piensa que al disminuir la tracción del anillo mitral, debido a la reducción de las dimensiones ventriculares, se contribuye de forma mecánica a reducir la insuficiencia mitral.

Un efecto secundario de la reducción de la insuficiencia mitral y de las dimensiones del ventrículo izquierdo es la reducción del tamaño de la aurícula izquierda. Teóricamente, la resincronización cardiaca podría prevenir que la fibrilación auricular paroxística en un paciente con insuficiencia cardiaca se convirtiese en fibrilación auricular crónica.

Existen algunos datos de que la TRC puede reducir las arritmias ventriculares⁴⁰. La resincronización cardiaca podría reducir el estrés parietal y el tamaño ventricular; alterar los patrones de conducción; afectar a las metaloproteínas y a la matriz extracelular, la función de las proteínas de hendidura y de los canales iónicos y reducir los factores simpáticos y neurohormonales que pueden favorecer las arritmias ventriculares.

Los datos que correlacionan la supervivencia y los niveles de noradrenalina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva son convincentes⁴¹. Recientemente, los estudios de resincronización han demostrado una reducción del péptido natriurético cerebral⁴².

La TRC puede restablecer el equilibrio autonómico en la insuficiencia cardiaca, tal y como demuestra la recuperación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se ha demostrado que la pérdida de esta se correlaciona con una mayor mortalidad⁴³. Todavía

no se sabe si la resincronización cardíaca mejora de manera consistente la variabilidad de la frecuencia cardíaca y, más importante todavía, si en este grupo de pacientes esto tiene importancia clínica.

3.-ESTUDIOS SOBRE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Los trabajos pioneros en este campo fueron realizados en la década de los ochenta por De Teresa et al⁴⁴. Posteriormente, en los años noventa, se realizaron estudios con estimulación temporal, tanto aislada del ventrículo izquierdo como biventricular, y se demostró una mejoría de diversos parámetros hemodinámicos agudos, como el aumento de la presión de pulso, de la dp/dt y del gasto cardíaco, y el descenso de la presión capilar pulmonar.

Más tarde varios estudios multicéntricos (**tabla 3**) con estimulación permanente demostraron una mejoría clínica y funcional con la TRC, como coadyuvante del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca.

Tabla 3. Ensayos clínicos controlados sobre TRC en insuficiencia cardiaca

Estudio	Inclusión	Objetivos	Brazos	Resultados
MIRACLE	ClaseIII/IV DTDVI \geq 55mm FEVI \leq 35% QRS \geq 130 mseg	Calidad de vida NYHA Prueba 6 min	Aleatorizados Con/sin estim.	Mejoría 3 objetivos
PATH-CHF	Clase II-IV QRS \geq 120 mseg	Agudo: Presión máx VI Presión pulso Ao Crónico: Calidad vida Clase funcional Prueba 6 min Hospitalizaciones	Estim. aguda: VD VI BiV Crónica: Con/sin TRC Cruzado	Agudo: Estim. VI y BiV mejor que estim. VD Crónico: Mejoría de objetivos
MUSTIC-NSR	ClaseIII FEVI $<$ 35% DTDVI $>$ 60mm 6min $<$ 450m Ritmo sinusal QRS $>$ 150 mseg	Calidad de vida Prueba 6 minutos Consumo oxígeno Hospitalización	BiV vs no estim. Cruzado	Mejoría objetivos Menos ingresos TRC
MUSTIC-AF	ClaseIII FEVI $<$ 35%, DTDVI $>$ 60mm 6 min $<$ 450m FA QRS $>$ 200 mseg	Calidad de vida Prueba 6 minutos Consumo oxígeno Hospitalización	BiV vs no estim. Cruzado	Mejoría objetivos Menos ingresos TRC
InSync III	ClaseIII/IV FEVI \leq 35% DTDVI \geq 60mm QRS \geq 130mseg	Calidad de vida Clase funcional Prueba 6 minutos	Estim. BiV Optimización Vs no estim. Cruzado	Mejoría objetivos
CARE-HF	ClaseIII/IV FEVI \leq 35% DTDVI \geq 60mm QRS \geq 150 mseg QRS $>$ 120 con estudio eco	Mortalidad Calidad de vida Económicos Ecografía Neurohormonal	BiV vs no estim. Cruzado	Reducción mortalidad Reducción ingresos Mejoría calidad de vida Mejoría hemodinámica Mejoría neurohormonal

MCD: miocardiopatía dilatada. BiV: biventricular. FEVI: fracción de eyección del VI. DTDVI: diámetro telediastólico del VI. Estim: estimulación

El PATH-CHF I es un ensayo simple ciego, controlado, cruzado y aleatorizado, diseñado para evaluar la función hemodinámica aguda y el beneficio clínico a largo plazo de la estimulación ventricular derecha, ventricular izquierda y biventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva moderada o severa y bloqueo de

conducción interventricular⁴⁵. Fueron estudiados 27 pacientes. La presión de pulso aórtico y el dP/dt fueron medidos basalmente y durante la estimulación aguda. La estimulación biventricular y del ventrículo izquierdo aumentaron más el dP/dt y la presión de pulso que la estimulación del ventrículo derecho ($p < 0,01$), y la estimulación ventricular izquierda aumentó el dP/dt en mayor medida que la estimulación biventricular ($p < 0,01$). Además, la presión del pulso y el dP/dt aumentaron con la optimización del retraso auriculo-ventricular (AV) de forma individualizada en 20 pacientes con QRS ancho (180 ± 22 mseg). Los intervalos AV cortos redujeron el dP/dt y la presión de pulso en 5 pacientes con una menor duración del complejo QRS (128 ± 12 mseg). En un subestudio se evaluaron los efectos hemodinámicos de la variabilidad del intervalo interventricular (VV). Una compensación de 20 a 80 mseg entre la estimulación ventricular izquierda y derecha provocó una modificación mayor del dP/dT que la estimulación biventricular simultánea. La valoración a los 12 meses del seguimiento demostró una mejoría estadísticamente significativa en la clase funcional de la NYHA, la puntuación de calidad de vida, el test de los 6 minutos, así como en el consumo de oxígeno máximo y el umbral anaeróbico alcanzado.

El MUSTIC (MULTIsite STImulation in Cardiomyopathy) fue un estudio cruzado, aleatorizado (3 meses) y simple ciego con estimulación VDD biventricular versus no estimulación, con el objetivo primario de la prueba de los 6 minutos y objetivos secundarios de calidad de vida, consumo máximo de oxígeno, ingresos hospitalarios, insuficiencia cardíaca congestiva, mortalidad total y estimulación preferida del paciente⁴⁶. Tras seleccionar a los pacientes del estudio, fueron seguidos durante un mes antes de la asignación aleatoria. Cada fase del estudio duró 3 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a TRC versus no TRC. Entre los criterios de inclusión estaban el ritmo sinusal normal, sin indicación convencional de marcapasos,

insuficiencia cardiaca congestiva en clase III de la NYHA, tratamiento farmacológico optimizado, FEVI<35%, diámetro telediastólico del VI> 60 mm, trastorno de conducción intraventricular (amplitud del QRS>150 mseg) y una prueba de los 6 minutos<450 metros. Se reclutaron 67 pacientes en ritmo sinusal normal con clase funcional III de la NYHA. La mejoría observada en todos los objetivos a los 12 meses se mantuvo a los 24 meses. En este estudio, el 85% de los pacientes se encontraron mejor con el marcapasos biventricular activado. Se obtuvo un incremento significativo en el consumo de oxígeno, en el test de los 6 minutos, y en la calidad de vida, así como una menor tasa de hospitalizaciones. El principal defecto de este estudio es que no ofrecieron datos claros acerca del descenso a largo plazo de la mortalidad y morbilidad de los pacientes sometidos a TRC.

El estudio InSync (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) fue un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego³⁵. Inicialmente, los 532 pacientes fueron asignados aleatoriamente a estimulación biventricular o a ausencia de estimulación durante 6 meses. A los 6 meses todos los pacientes recibieron estimulación biventricular. Entre los criterios de inclusión estaban la insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV de la NYHA, FEVI≤35%, diámetro telediastólico del VI ≤ 55mm, duración del QRS>130 mseg y un régimen terapéutico para la insuficiencia cardiaca estable durante un mes. Los objetivos primarios fueron la prueba de los 6 minutos, la calidad de vida, y la clase de la NYHA. Se demostró mejoría de los tres objetivos principales: la calidad de vida, evaluada mediante el “Minnesota Living UIT Heart Failure Questionnaire” (una mejoría de 9 unidades, p=0,003); la clase funcional de la NYHA (un grado de mejoría, p<0,001) y la prueba de los 6 minutos (una mejoría de 30 metros, p=0,003).

En el estudio MIRACLE⁴⁷ se reclutó a 266 enfermos, con un seguimiento medio de 6 meses. El estudio fue a doble ciego, prospectivo y paralelo. Únicamente el implantador conocía si el paciente pertenecía al grupo control o no. En cuanto a los criterios de inclusión, los pacientes debían encontrarse en clase funcional III, con fracción de eyección disminuida ($FEVI \leq 35\%$), complejo QRS ensanchado (≥ 130 mseg) y diámetro telediastólico > 55 mm. La media de edad de los pacientes fue de 64 años, con un 69% de varones. La fracción de eyección media fue del 22%, y el diámetro telediastólico, de 70mm, con un complejo QRS medio de 165 mseg. La tasa de éxito de la implantación fue del 93%. Los resultados más significativos del estudio MIRACLE fueron que la TRC mejoró los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la fracción de eyección, con un descenso de las dimensiones del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el estudio no fue diseñado para valorar la morbilidad y la mortalidad en los pacientes sometidos a TRC.

El estudio Ventak-CHF/CONTAK CD fue un estudio, doble ciego, controlado y aleatorizado que comparó la TRC activa con la ausencia de estimulación⁴⁸. Inicialmente, era un diseño cruzado a los 3 meses, pero posteriormente se cambió a un diseño controlado paralelo a los 6 meses. Los pacientes reclutados en el estudio tenían insuficiencia cardiaca en clase funcional II-IV de la NYHA, $FEVI \leq 35\%$, una duración del complejo QRS > 120 mseg e indicación establecida de DAI. El objetivo primario fue una combinación de mortalidad, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. Fueron asignados aleatoriamente un total de 581 pacientes: 248 en el estudio cruzado a los 33 meses y 333 en el ensayo controlado paralelo a los 6 meses. El objetivo principal combinado no llegó a tener significación estadística a favor del grupo de resincronización. Todos los objetivos secundarios, como el consumo de oxígeno máximo, la prueba de los 6 minutos, la

puntuación de la calidad de vida y la clase de la NYHA mejoraron significativamente en el grupo con resincronización con respecto al grupo del control inactivo. Cuando se analizaron por separado los pacientes en clase III o IV de la NYHA, es decir, excluyendo a los pacientes en clase funcional II, la mejoría de estos objetivos resultó más significativa. Además, disminuyeron los diámetros telesistólico y telediastólico.

El estudio InSync III utilizó criterios de inclusión y de seguimiento idénticos a los del MIRACLE. El objetivo de este ensayo era demostrar la seguridad y la eficacia de los intervalos VV programables o de los intervalos biventriculares secuenciales. El diseño de este ensayo fue igual al del MIRACLE. Se incluyeron un total de 264 pacientes y el estudio analizó prospectivamente el beneficio añadido de los intervalos VV variables en la prueba de los 6 minutos, la clase funcional de la NYHA y la puntuación de la calidad de vida. La estimulación biventricular secuencial mejoró la integral del tiempo de la velocidad aórtica en un 11,2% de los pacientes a los 3 meses. Cuando se comparó este grupo con los datos a los 3 meses del grupo de control del MIRACLE, los tres objetivos evaluados en el grupo del InSync demostraron una mejoría estadísticamente significativa.

Se realizó un metanálisis de los ensayos clínicos controlados realizados con resincronización cardiaca hasta el año 2002. En el se incluyeron 4 ensayos clínicos (CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE y MUSTIC). Los resultados confirman que hay una reducción significativa de la mortalidad por insuficiencia cardiaca progresiva en un 51% (OR=0,49; intervalo de confianza del 95%, 0,25-0,93). Asimismo, se encontró una reducción del 23% de la mortalidad total en pacientes tratados con resincronización, aunque no alcanzó significación estadística⁴⁹.

El estudio COMPANION²¹ comparó el tratamiento farmacológico optimizado (TFO) con TRC más TFO versus TRC más desfibrilador (TRC-D) más TFO. Los resultados del estudio se exponen más adelante.

El CARE-HF⁵⁰ (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), es un estudio multicéntrico europeo en el que se incluyó 813 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (NYHA III-IV) por disfunción sistólica $\leq 35\%$ (FEVI media 25%) y asincronía cardiaca (bloqueo de rama izquierda del haz de His y parámetros ecocardiográficos), que fueron aleatorizados a tratamiento médico óptimo o resincronización cardiaca. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización por causa cardiovascular. En un seguimiento medio de 29,4 meses alcanzaron el objetivo primario 159 pacientes en el grupo con resincronización y 224 pacientes en el grupo con tratamiento médico (39% frente al 55%; HR 0,63; intervalo de confianza 95%, 0,51-0,77; $p < 0,001$). Se produjeron 82 muertes en el grupo con resincronización y 120 en el de tratamiento médico (20% frente al 30%; HR 0,64; intervalo de confianza 95%, 0,48-0,85; $p < 0,002$). En comparación con el tratamiento médico, la resincronización cardíaca redujo el retraso mecánico interventricular, el índice de volumen telesistólico y el área de regurgitación mitral; aumentó la fracción de eyección del VI y mejoró los síntomas y la calidad de vida ($p < 0,01$ para todas las comparaciones). Este estudio demostró que en pacientes con insuficiencia cardiaca y asincronía cardiaca, la resincronización mejora los síntomas y la calidad de vida y reduce el riesgo de complicaciones y muerte, por lo que en estos pacientes debería ser considerada de rutina la implantación de un dispositivo de resincronización cardiaca. Posteriormente, en el año 2006 se publicaron los resultados de la fase de extensión de este estudio⁵¹. Tras un seguimiento medio de 37,4 meses, los beneficios pronósticos de la TRC se mantuvieron o se incrementaron con un

seguimiento más largo y se debe a la reducción en el número de muertes súbitas y en el de muertes por insuficiencia cardiaca aproximadamente en la misma proporción.

En el año 2006 se realizó un nuevo metanálisis⁵² de los principales estudios sobre TRC publicados hasta el momento, se incluyó un total de 2371 pacientes, 1028 controles y 1343 tratados con TRC. El análisis demostró que la TRC aislada comparada con el tratamiento médico óptimo, reduce significativamente todas las causas de mortalidad en un 29% (16.9 vs. 20.7%; odds ratio (OR), 0.71; 95% intervalo confianza (IC), 0.57-0.88] y la mortalidad por insuficiencia cardiaca progresiva en un 38% (6.7 vs. 9.7%; OR, 0.62; 95% intervalo confianza, 0.45-0.84). No se observó ningún efecto de la TRC sobre la muerte súbita cardiaca (6.4 vs. 5.9%; OR, 1.04; 95% intervalo confianza, 0.73-1.22). En conclusión la TRC aislada comparada con el tratamiento médico óptimo reduce todas las causas de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, a expensas predominantemente de la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, no afectando a la muerte súbita cardiaca.

A pesar de todos los beneficios probados de este tratamiento, aún quedan importantes cuestiones por resolver, como qué pacientes se benefician realmente de él, el lugar óptimo de estimulación, la manera de facilitar la técnica de implante, el tipo de dispositivo a implantar (marcapasos o desfibrilador) y el modo óptimo de programación del dispositivo.

4.- ESTUDIOS DE COSTES Y COSTES-EFICACIA EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

La TRC ha demostrado en estudios aleatorizados mejorar el perfil clínico de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Así, disminuye de manera significativa el número de ingresos por descompensación de la enfermedad y el total de días de estancia hospitalaria, procesos que son, la causa de una cantidad importante de los costes ocasionados por la insuficiencia cardíaca. Por este motivo, a priori, la TRC podría no sólo mejorar los síntomas, sino ahorrar recursos.

No hay muchos trabajos que evalúen los costes generados en pacientes que reciben este tratamiento, y menos aún si nos referimos a estudios del tipo coste-eficacia. El primer estudio relevante publicado sobre costes y TRC fue el realizado en el Karolinska Institut de Estocolmo (Suecia) en 16 pacientes, con un seguimiento medio de 291 días. La TRC redujo las hospitalizaciones por cualquier causa en un 82% y por insuficiencia cardíaca en un 79%. Estos beneficios clínicos se traducían en una disminución importante de los costes hospitalarios, con una reducción del gasto de 9.301 Euros/paciente antes de la TRC a 1.654 Euros/paciente después de la implantación del dispositivo⁵³. Recientemente se han conocido los datos del estudio BRESCIA (Biventricular RESynchronization: Cost and effectiveness Analysis) realizado en hospitales italianos⁵⁴. En el estudio se incluía a 30 pacientes con TRC según las indicaciones clásicas y el seguimiento fue de un año pre (retrospectivamente) y postimplante (prospectivamente). Se apreció una disminución importante en el número de ingresos hospitalarios por cualquier causa, así como en el total de días de estancia por paciente. También se observó un aumento significativo en el uso de bloqueadores beta y una reducción en la prescripción de diuréticos tras la implantación

del dispositivo de resincronización. El análisis económico englobaba las estancias hospitalarias, incluidos el tratamiento prescrito y los procedimientos realizados, los costes del dispositivo y su implantación y las consultas externas. El coste por paciente en el año previo a la TRC era de 12.784 euros y disminuía a 9.663 euros en un año de seguimiento.

De los estudios anteriores puede deducirse, por tanto, que la TRC disminuye el número y la duración de las estancias hospitalarias en pacientes con insuficiencia cardíaca, y que esto se traduce en una reducción importante de los costes desde un punto de vista monetario, de manera que el coste del dispositivo parece haberse amortizado al año del implante. Este hecho también se pone de manifiesto en 2 estudios españoles que, tras controlar los gastos de pacientes con TRC, coinciden en un tiempo de aproximadamente 15 meses para ahorrar los costes generados por el dispositivo y su implante^{55,56}.

Sin embargo, y aunque los datos obtenidos en estos estudios apuntan hacia un ahorro económico de la TRC, debemos ser cautos a la hora de interpretarlos, sobre todo por el escaso número de pacientes que se incluye en ellos y por el diferente baremo de los costes empleado al tratarse de países distintos.

5.- SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA LA RESINCRONIZACIÓN CARDIACA. RESPONDEDORES A LA TERAPIA.

La identificación del paciente que se beneficiará de la TRC es una cuestión de vital importancia para la utilización apropiada y con una buena relación coste-efectividad (**tabla 4**). Dado que en todos los estudios y series se observa una tasa

elevada de no respondedores a la terapia, parece claro que no hay una forma sencilla y convencional de definir qué paciente se beneficiará de ella.

No está claro hasta que punto el QRS de superficie refleja la situación de la asincronía intraventricular. La mayoría de los médicos han podido ver la contracción asincrónica de un paciente con BRI en un ecocardiograma o en un estudio isotópico sincronizado. Intuitivamente puede comprenderse que una asincronía notable acompañe al bloqueo de rama izquierda. Es más difícil entender cómo puede haber asincronía clínicamente importante en un paciente con un QRS de superficie normal. Se ha demostrado, mediante estudios con Doppler tisular, que pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clínica y complejo de QRS de superficie normal pueden tener una asincronía interventricular clínicamente importante^{57,58}. Esto nos hace preguntar si debería utilizarse el complejo QRS como criterio de selección o si otra técnica, identificaría mejor qué pacientes tienen una asincronía interventricular clínicamente importante, con indicación de resincronización cardíaca.

Tabla 4. ¿Qué pacientes se beneficiarán más de la terapia de resincronización?

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1.- Insuficiencia cardíaca avanzada a pesar del tratamiento médico óptimo2.- Asincronía ventricular (inter e intraventricular)
Eléctrica: electrocardiograma
Mecánica: ecocardiograma3.- Implantación satisfactoria de los electrodos
Posición óptima de los electrodos en los ventrículos izquierdo y derecho4.- Optimización y programación
Retraso auriculoventricular e interventricular5.-Prevención muerte súbita cardíaca |
|--|

Los pacientes que reciben terapia de resincronización generalmente tienen complejos QRS con una duración entre 120 y 200 ms. En un estudio de Yu et al⁵⁷, los pacientes con un complejo QRS de 120-150 mseg obtuvieron menos beneficio que los pacientes con un QRS > 150 mseg. Los pacientes no respondedores parecían tener menos asincronía en el estudio con Doppler tisular. También los mismos autores han publicado otro artículo en el que han demostrado que algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y complejo QRS estrecho sí se benefician de la resincronización. Aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y complejo QRS de duración normal presentaba asincronía⁵⁷.

En diversos estudios, el análisis ecocardiográfico con eco-Doppler tisular fue el mejor predictor de la mejora en la función ventricular y la reducción de los volúmenes ventriculares con resincronización en pacientes con miocardiopatía dilatada, y en otros fue capaz de evaluar el retraso regional de la contracción cardíaca y, por tanto, preseleccionar el sitio de estimulación^{59,60}.

En los últimos años, se han diseñado varios estudios para identificar los factores predictores de respuesta a esta terapia. El SCARS (Spanish CARDiac Resynchronization)⁶¹, publicado en el 2005, es un estudio multicéntrico español cuyo objetivo es identificar los predictores clínicos de falta de respuesta de los pacientes tratados con TRC. Se incluyeron 143 enfermos, cuya media de edad fue 68±7 años, la mayoría eran varones. La insuficiencia cardíaca fue de causa isquémica en 49 pacientes (34%). La duración media del QRS fue de 165 ± 26 mseg y la FEVI fue de 27±7%. Se definió a los pacientes no respondedores como aquellos que murieron por insuficiencia cardíaca, o se sometieron a trasplante cardíaco, o no aumentaron la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos. A los 6 meses de seguimiento, 28 pacientes (20%) no respondieron a la terapia. En el análisis de regresión logística, los predictores

independientes de falta de respuesta a la TRC fue la etiología isquémica (odds ratio [OR] 2.9, 95% intervalo de confianza [IC] 1.2 a 7; $p = 0.023$), la insuficiencia mitral severa (OR 3.5, 95% IC 1.3 a 9; $p = 0.014$, y el diámetro telediastólico del VI ≥ 75 mm (OR 3.1, 95% IC 1.1 a 8; $p = 0.026$). Los pacientes con estos 3 predictores tenían una probabilidad de respuesta del 27%.

En el año 2007 se publicó un subestudio⁶² del CARE-HF cuyo objetivo fue desarrollar un modelo pronóstico para evaluar prospectivamente la relación entre las características clínicas y de tratamiento de los pacientes reclutados en este estudio y el objetivo primario de este, que era la muerte por cualquier causa o el ingreso por un evento cardiovascular. La etiología isquémica, la insuficiencia mitral severa, y el aumento del pro-NT péptido natriurético atrial fue asociado con un mayor riesgo de muerte o ingreso por motivos cardiovasculares, independientemente de la terapia de resincronización cardíaca (Hazard ratio (HR) 1.89, 95% CI 1.45-2.46, HR 1.71, 95% CI 1.38-2.12 and HR 1.31, 95% CI 1.17-1.47, respectivamente) y un incremento de la presión arterial sistólica con un menor riesgo de eventos. Por otro lado, obtienen menor beneficio de la terapia de resincronización cardíaca, los pacientes con valores mayores de presión arterial sistólica (HR 1.02, 95% CI 1.00-1.03), y se benefician más de esta terapia aquellos con mayor retraso interventricular en el ecocardiograma (HR 0.99, 95% CI 0.98-1.00).

Para identificar los parámetros ecocardiográficos que predicen la respuesta a la terapia de resincronización fue diseñado el PROSPECT^{63,64}, un estudio prospectivo, multicéntrico, no randomizado, cuyo objetivo fue identificar las medidas ecocardiográficas de asincronía y evaluar su utilidad para predecir la respuesta a la terapia de resincronización. En este estudio se utilizó el Doppler pulsado, el Doppler tisular, el modo M y el strain-rate. Consideró una buena respuesta a la TRC, la mejoría

de un end-point combinado de supervivencia, disminución de la clase funcional de la NYHA y la reducción del volumen telesistólico del VI (remodelado inverso). Se enrolaron en el estudio 426 pacientes que cumplían los criterios actuales para ser candidatos a la resincronización: disfunción sistólica severa, QRS ensanchado y clase funcional III-IV de la NYHA. A los 6 meses, el 69% había mejorado clínicamente (end point primario) con la terapia (tasas de 76% en pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica y del 64% en pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica). Se observó un remodelado inverso en el 56% de los pacientes (63% en no isquémicos y 50% en isquémicos). Tres parámetros Doppler se asociaron significativamente aunque sólo ligeramente con una buena respuesta clínica a la resincronización: retraso mecánico interventricular, cambio en el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo con respecto al intervalo RR y el tiempo preeyectivo ventricular izquierdo. Aunque los ecocardiografistas eran experimentados y fueron bien entrenados, hubo gran variabilidad en las mediciones ecocardiográficas efectuadas. Es probable que con más experiencia se pudieran mejorar los resultados.

La hipótesis de que la disincronía mecánica medida con ecocardiografía es útil para predecir la respuesta a la resincronización sigue siendo válida pero todavía hay que trabajar en la estandarización y refinamiento de los procedimientos dada la gran variabilidad en las mediciones efectuadas por los distintos laboratorios de ecocardiografía, pese a ser gabinetes experimentados. La identificación de parámetros ecocardiográficos prometedores en un estudio monocéntrico es una cosa bien distinta de testarlos en un estudio multicéntrico y todavía más distinto de incorporarlos a la práctica clínica rutinaria, que es aún más difícil. Las mediciones son difíciles de obtener y su interpretación varía entre los distintos centros. Por tanto, no existe todavía evidencia de que estos parámetros ecocardiográficos aplicados en el mundo real ayudan en la

identificación de los respondedores a la terapia de resincronización mas allá de lo que lo hace un QRS prolongado.

Con todos los estudios publicados hasta el momento, podemos concluir que según la última actualización (2008) de las guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de la Sociedad Europea de Cardiología²², se puede considerar la terapia de resincronización mediante un marcapasos biventricular en pacientes con la fracción de eyección reducida ($FEVI \leq 35\%$) y disincronía ventricular (anchura del QRS ≥ 120 ms) que siguen sintomáticos (clase III-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento óptimo, para mejorar los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y para reducir los ingresos (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

6.- VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA ASINCRONÍA

Hay información suficiente para afirmar que la duración del complejo QRS no puede ser el criterio de elección para determinar la asincronía mecánica. Si consideramos como criterio de resincronización un complejo QRS > 120 mseg, cerca de un 30% de los pacientes no responden favorablemente a esta terapia⁶⁵. Además se ha demostrado que hasta un 51% de los pacientes con un complejo QRS < 120 mseg tienen asincronía mecánica durante la sístole⁵⁷ y 1 de cada 5 pacientes con $FEVI < 35\%$ y QRS > 150 mseg no tiene evidencia de asincronía⁶⁶.

El Registro de Asincronía Ventricular en España (RAVE⁶⁷) confirma estos datos. Los objetivos de este estudio multicéntrico español fueron determinar la prevalencia de asincronía mecánica por ecocardiografía-Doppler en pacientes con

disfunción de VI y evaluar si la anchura del QRS es el método más fiable para detectar asincronías. Incluyeron un total de 316 pacientes consecutivos con una FEVI < 40%. La asincronía interventricular fue definida por el retraso mecánico interventricular. La asincronía intraventricular fue evaluada utilizando el retraso mecánico entre la pared posterior y septal, la diferencia entre la onda Q y el final de la eyección del VI, y el tiempo desde la onda Q al final de la sístole de los segmentos basales retrasados por Doppler tisular, la desviación standard del tiempo desde la onda Q al final de la sístole en los 4 segmentos basales, y la máxima diferencia de tiempo desde la Q y el final de la sístole de los 4 segmentos basales. De este modo, en 50 (26,2%) pacientes con complejo QRS estrecho y 57 (55,3%) con QRS ancho presentaban asincronía interventricular ($p < 0,001$). Cuarenta de 136 pacientes con QRS estrecho y 27 de 82 con QRS ancho presentaban asincronía intraventricular, según el método utilizado. Con todo esto se puede concluir que la asincronía es muy prevalente en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, pero existe poca concordancia entre los diferentes métodos utilizados para detectarla. La asincronía interventricular es más prevalente en los pacientes con QRS prolongado pero la asincronía intraventricular es independiente de la anchura del QRS. Por otro lado se necesitan más estudios para evaluar cual es el mejor método para identificar a los respondedores a la TRC.

En pacientes con disfunción de ventrículo izquierdo y un complejo QRS estrecho se encuentra asincronía en un 20,8% y un 40,3% según el método utilizado. Por tanto, el ecocardiograma es imprescindible para realizar una valoración de la asincronía mecánica. Rouleau et al⁶⁸ mostraron que la duración del complejo QRS se correlaciona con la asincronía interventricular, y en el registro RAVE se confirma esta relación. Pero este estudio también muestra que el complejo QRS no tiene relación con

la asincronía mecánica intraventricular, que es la de mayor utilidad para seleccionar a los pacientes que respondan a la TRC.

7.- MÉTODOS ECOCARDIOGRAFICOS PARA VALORAR ASINCRONIAS

Diversos estudios se han realizado para identificar los mejores métodos ecocardiograficos para valorar la asincronía mecánica.

7.1.- Asincronía auriculoventricular (AV)

Realmente, la ecocardiografía aporta poca información adicional al ECG en la valoración inicial de la asincronía AV. Los únicos datos de interés que aporta son el acortamiento del tiempo de llenado mitral y la posible presencia de insuficiencia mitral telediastólica. Un tiempo de llenado $< 40\%$ de ciclo cardíaco es indicativo de asincronía AV⁶⁹. La ecocardiografía tiene más interés a la hora de optimizar la sincronización AV.

7.2.- Asincronía intraventricular

La asincronía intraventricular tiene como consecuencia un retraso en el comienzo de la apertura aórtica y una disminución del tiempo de llenado mitral. Basándose en ello, se han propuesto como índices de asincronía un tiempo entre el comienzo del complejo QRS y el comienzo de la eyección aórtica > 140 msec y un tiempo de llenado mitral $< 40\%$ de la duración del ciclo cardíaco. Este último índice depende más de la asincronía AV⁶⁹. Su ventaja es que son parámetros de asincronía fácilmente determinables, pero dan una información muy indirecta de ésta, no localizan ni cuantifican los segmentos asincrónicos y, sobre todo, no hay información que nos

indique que estos parámetros seleccionan de manera adecuada a los pacientes que responderán a la terapia de resincronización.

Un parámetro sencillo para demostrar la asincronía intraventricular es el propuesto por Pitzalis et al⁷⁰; estos autores utilizaron la proyección paraesternal, y midieron el retraso entre el pico de desplazamiento posterior del septo y el pico de desplazamiento anterior de la pared posterior (**figura 2**). Un valor > 130 msec es indicativo de asincronía y predice un remodelado inverso tras la TRC, con un valor predictivo positivo del 80%. Posteriormente se publicó un estudio de 60 casos con el mismo método, en el que se obtuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 78% para predecir un incremento del 5% de la FEVI⁷¹. Al igual que los anteriores métodos, su ventaja es su sencillez, pero al analizar sólo 2 segmentos tiene una visión muy limitada de la asincronía. Tampoco cuantifica cuánto miocardio hay asincrónico. Otra limitación importante del método es que en muchas ocasiones no es posible delimitar el movimiento máximo septal, por lo que es inaplicable. Esto ocurre sobre todo en presencia de infarto anteroseptal. El primer estudio de Pitzalis et al⁷⁰ se hizo en una muestra en la que sólo había 4 pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que se criticó la posibilidad de extrapolar sus resultados a la población isquémica.

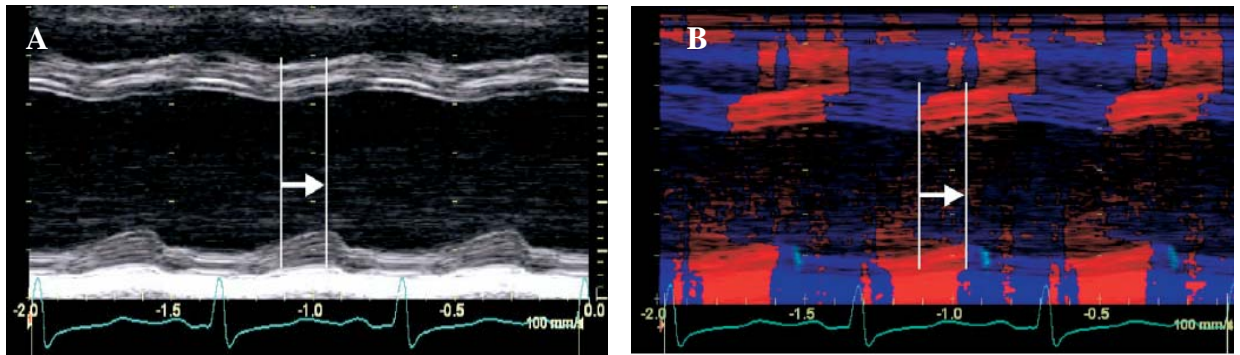


Figura 2. Índice de Pitzalis. Retraso entre la pared posterior y septal en modo M B: Doppler tisular color asociado a modo M para identificar la incursión sistólica septal y de la pared posterior mediante el mosaico de color. Adaptado: Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting- a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. Journal of the American Society of Echocardiography 2008 Vol 21 Number 3:191-213

No hay que olvidar que la impresión visual da ya una idea de la posible asincronía en el eco 2D. Sin embargo, parece lógico intentar cuantificar el grado de asincronía. Breithardt et al⁷² y Kawaguchi et al⁷³ utilizaron una metodología diferente, pero valorando el retraso de contractilidad entre la cara lateral y la septal desde una proyección de 4 cámaras apical. Ambos métodos, aunque atractivos, son muy laboriosos, sólo permiten observar 2 caras del ventrículo izquierdo y no hay información suficiente que los valide para seleccionar a los pacientes respondedores.

Entre todos los parámetros empleados para evaluar la asincronía, los basados en la imagen de Doppler tisular (DTI) son los más ampliamente utilizados. El más estudiado es la diferencia o variación en el tiempo de la velocidad pico entre la pared septal y la pared lateral^{58,74} (**figura 3**), aunque otros grupos estudian la máxima diferencia de tiempo entre 3⁷⁵, 4⁷⁶, 5⁷⁷, 6^{78,79}, o 12 segmentos^{57,80}. Yu et al^{57,80} también estiman la desviación estándar (DE) de los valores del tiempo en que ocurre la velocidad pico en 12 segmentos (6 basales y 6 mediales).

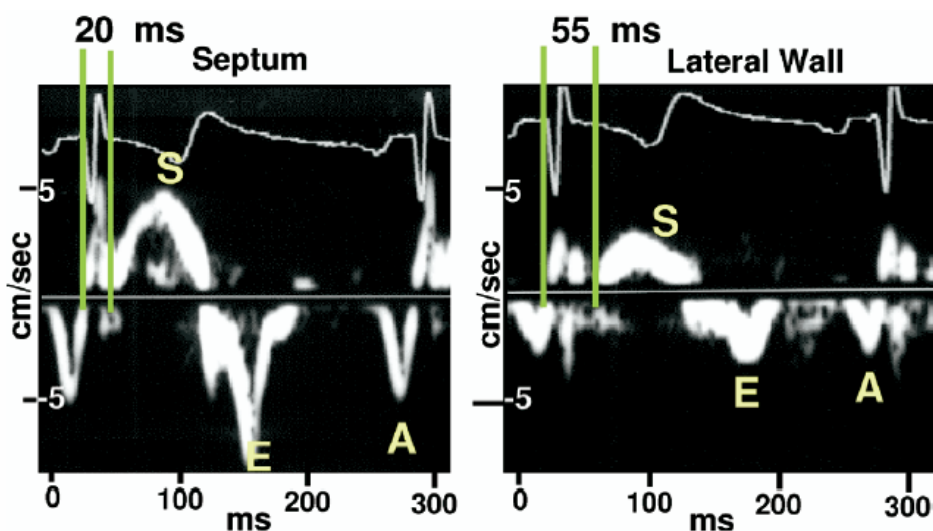


Figura 3. Doppler tisular septo-pared lateral. Doppler pulsado tisular que representa disincronía intraventricular al medir un retraso entre el inicio del QRS y el final de la onda sistólica entre la pared lateral y el septo. Adaptado: Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting- a report from the ASE Dyssynchrony Writing Group. JASE 2008 Vol 21 3 191-213

Dentro de los trabajos que analizan 2 volúmenes de muestra en el DTI, una en septo basal y otra lateral, los más representativos son los de Bax et al⁵⁸, que han encontrado que el 76% de los pacientes en los que mejoraba la FEVI tras la resincronización tenía un retraso >60 mseg, mientras que sólo lo tenía el 12,5% de los que no mejoraban. Recientemente, los mismos autores han estudiado a 85 pacientes en los que han analizado 4 segmentos (anterior, septal, lateral y posterior). Consideraron la diferencia máxima de tiempo entre las velocidades pico de los 4 segmentos. Un valor > 65 mseg tenía una sensibilidad y especificidad del 92% para predecir el remodelado inverso⁷⁶. Es un método sencillo y rápido que detecta a los respondedores, identifica la asincronía y la cuantifica en el tiempo. Al analizar un número reducido de segmentos, es difícil que se localice el área de máxima asincronía y tampoco puede cuantificarla en el espacio. Para solucionar este problema hay que analizar un mayor número de segmentos. Esto lo han hecho Yu et al analizando 12 segmentos: 6 segmentos basales y 6 mediales. Estos autores valoraron la asincronía como la desviación Standard (DE) del tiempo desde el comienzo del QRS a la velocidad pico de los 12 segmentos. En un

primer estudio⁵⁷, una DE > 32,6 msec separaba totalmente a los respondedores de los no respondedores. En un estudio posterior⁸⁰ con 56 pacientes en el que se compararon 18 métodos para valorar asincronía, éste era el mejor predictor de remodelado inverso, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 78%. Al analizar un mayor número de segmentos mejora la valoración espacial de la asincronía, pero aumentan la complejidad y el tiempo de estudio. En el estudio de Yu et al, el índice de sincronía era superior que el de los demás parámetros, pero si comparamos sus resultados con los de Bax et al⁷⁶ al analizar 85 pacientes, persiste la duda de si el estudio de sólo 2 o 4 segmentos es suficiente para un adecuado análisis.

Una limitación que se pone a la utilización aislada de las velocidades del DTI es que no permite diferenciar el desplazamiento pasivo de la contracción. Hay que tener en cuenta que una gran proporción de pacientes candidatos a resincronización presenta cardiopatía isquémica, con áreas de necrosis y, por tanto, acinesia. El strain rate (SR), derivado de los estudios de DTI, permite solucionar este problema al valorar el grado de deformación miocárdica durante la sístole, diferenciando la contracción del desplazamiento pasivo. Estudios preliminares, como el de Breithardt et al⁸¹, demostraron diferencias en el SR de cara lateral y septal y que estas alteraciones se normalizaban tras la resincronización. Sin embargo, Yu et al⁸⁰ compararon índices derivados del SR con índices DTI, y aunque el SR desde un punto de vista teórico debe ser mejor, sus resultados no mejoraban los datos obtenidos con DTI⁸⁰. Los autores atribuyen este hecho a una mayor variabilidad interobservador e intraobservador de esta técnica (> 16%).

Otro método al que se ha prestado gran interés es el estudio de la contracción postsistólica (CPS), entendidas como las que se mantienen en el tiempo de relajación isovolumétrica e incluso la diástole. Sogaard et al⁵⁹ consideran segmentos con

contracción postsistólica a los que se desplazaban tardíamente con Tissue Tracking (TT), confirmando que se producía acortamiento real con SR. Cuanto mayor sea número de segmentos basales con CPS, mayor eficacia de resincronización se podrá esperar. Es un método complejo que tiene su principal limitación en los pacientes con cardiopatía isquémica, ya que se sabe que las contracciones retrasadas ocurren en condiciones de isquemia, hibernación y aturdimiento. Para Yu et al⁸⁰, este método está limitado a los pacientes no isquémicos. Sun et al⁸² utilizaron el TT espectral y mostraron que la diferencia de tiempo entre el máximo desplazamiento sistólico de 4 segmentos basales disminuía tras la estimulación del VI y biventricular. Gorcasn III et al utilizaron el tissue synchronization imaging (TSI) como método para detectar a los pacientes con asincronía⁷⁹.

La ecocardiografía tridimensional (**figura 4**) tiene todas las características para ser la herramienta fundamental en el análisis de la asincronía mecánica. Permite analizar todos los segmentos, con lo que puede localizar perfectamente el lugar más retrasado y cuantificar el área asincrónica. Estudia todo el corazón de manera simultánea, a diferencia de las otras técnicas que estudian cada plano en latidos diferentes, lo que puede repercutir en los tiempos medidos. Permite cuantificar el retraso temporal. Sus limitaciones actuales radican en la escasa disponibilidad y la falta de estudios que validen el método.

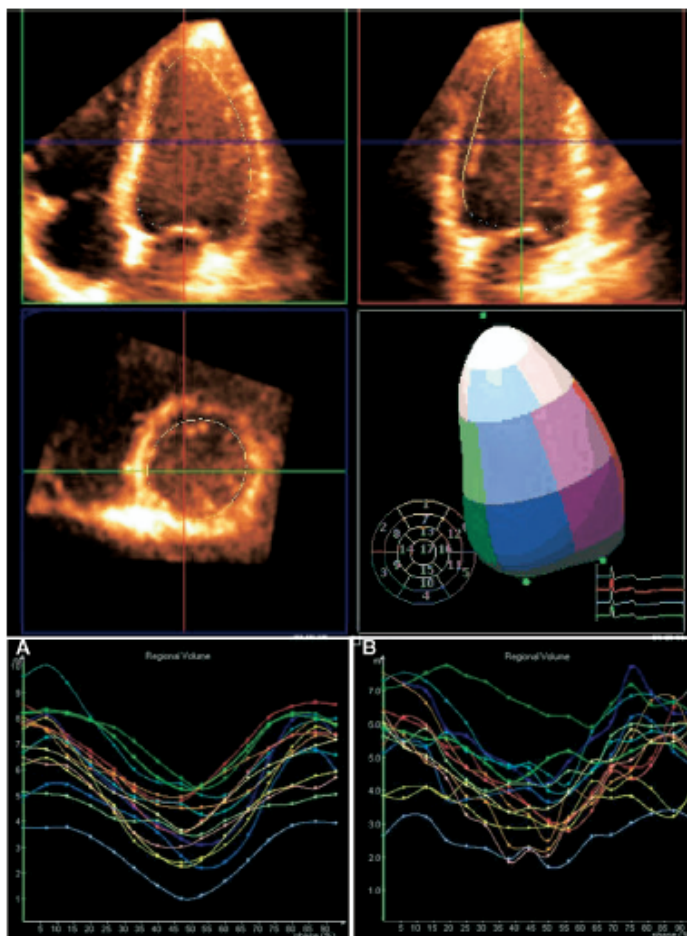


Figura 4. Ecocardiografía tridimensional en la terapia de resincronización. Valoración mediante ecocardiografía tridimensional del desplazamiento de los segmentos cardíacos en un paciente sin asincronía (A) y en otro con clara asincronía (B). Adaptado: Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting- a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. Journal of the American Society of Echocardiography 2008 Vol 21.

7.3.- Asincronía interventricular

El método más empleado para valorar la asincronía interventricular es la medición del retraso mecánico de ambos ventrículos (**figura 5**), definido como la diferencia de tiempo entre el comienzo de la eyección aórtica y el comienzo de la eyección pulmonar. Un retraso mayor de 40 ms se considera como indicativo de asincronía interventricular⁸³.

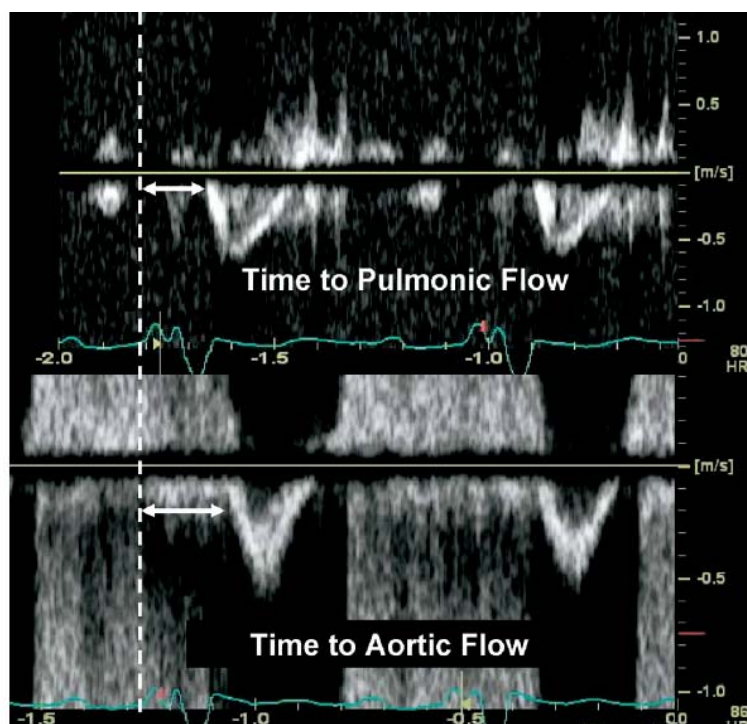


Figura 5: Retraso mecánico interventricular. Mediante Doppler pulsado medimos el tiempo pre-eyectivo aórtico y el pulmonar. La diferencia entre ambos permite calcular el retraso mecánico interventricular que es un parámetro de asincronía interventricular. Adaptado: Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for performance and reporting- a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. Journal of the American Society of Echocardiography 2008 Vol 21 Number 3 191-213.

Todos los parámetros utilizados para la asincronía intraventricular se pueden utilizar para la interventricular, pero muy pocos autores han investigado en esta línea. Bax et al⁷⁶ valoraron la asincronía interventricular en 85 pacientes y consideraron el retraso entre la velocidad pico sistólica del DTI del VD y la de la pared lateral del VI. Su valor no fue diferente entre respondedores y no respondedores, y la asincronía intraventricular fue la única variable basal predictora de buena respuesta a la resincronización. Yu et al⁸⁰ determinaron 2 parámetros como medida de la asincronía interventricular: la diferencia en tiempo entre el valor pico sistólico de la velocidad del DTI en segmento basal septal y basal de pared libre de VD, y la misma diferencia pero utilizando los picos de SR. Estos parámetros fracasaron en la predicción del remodelado

inverso, siendo la asincronía intraventricular el único predictor de este fenómeno. Penicka et al⁷⁵ analizaron la asincronía interventricular con DTI pulsado como la diferencia entre el comienzo de la curva de velocidad del VD y el comienzo de la curva de velocidad más retrasada en 3 segmentos basales del VI. También obtuvieron un parámetro, que denominaron «asincronía suma», que es la suma de la asincronía interventricular estimada más la asincronía intraventricular. La asincronía intraventricular se midió como la mayor diferencia en el pico de velocidad entre 3 segmentos basales del VI. La asincronía interventricular era peor que la intraventricular para identificar a los pacientes respondedores, siendo la «asincronía suma» la que presentaba mejores resultados para este propósito. Un valor de 102 mseg de esta «asincronía suma» tenía una sensibilidad del 96% y una especificidad del 77% para predecir la recuperación funcional del VI y el remodelado inverso.

8.-IMPLANTACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS BIVENTRICULARES

La implantación de dispositivos de resincronización cardiaca difiere sensiblemente de la implantación de dispositivos de estimulación cardiaca y desfibriladores convencionales, tanto por la complejidad del procedimiento como por la necesidad de recursos materiales específicos.

La técnica de implante de elección es la intracavitaria. En ella, la colocación del electrodo ventricular izquierdo se realiza a través del sistema venoso coronario. La vía epicárdica se reserva casi exclusivamente para casos en los que el abordaje intracavitario fracasa o bien cuando el paciente debe recibir un procedimiento quirúrgico concomitante.

Las pautas de control previo de la anticoagulación y de terapia profiláctica antibiótica no difieren significativamente de las recomendadas para implantaciones de marcapasos convencionales⁸⁴. El lugar de elección para el implante del dispositivo es el lado izquierdo, ya que se facilita el acceso al seno coronario. Esta recomendación es, si cabe, más indiscutible en el caso de la implantación de desfibriladores-resincronizadores, debido a que sus carcasas forman parte del circuito de desfibrilación.

El acceso vascular debe ser independiente para cada electrodo. En este tipo de procedimientos potencialmente prolongados, la punción múltiple de la vena axilar o subclavia tiene la ventaja, sobre la disección de la vena cefálica, de su mayor rapidez. Se recomienda implantar inicialmente el electrodo de ventrículo derecho, debido a que puede ser necesaria la estimulación temporal durante la intervención.

El primer paso para la colocación del electrodo ventricular izquierdo es la canulación del seno coronario con un catéter guía. Se dispone de diversos sistemas en el mercado, cada uno con diferentes curvas para adaptarse a la anatomía específica de cada paciente. Para localizar el ostio puede inyectarse contraste radiopaco por el catéter guía. Si pese a estas maniobras no es posible cateterizar el seno coronario, podemos ayudarnos con un electrocatéter de electrofisiología insertado a través del catéter guía. Estos catéteres tienen mayor versatilidad de movimientos y permiten obtener el electrograma de seno coronario, muy útil para localizar su ostio. La flebografía del seno coronario es indispensable para conocer la anatomía venosa de cada paciente, dadas las grandes diferencias interindividuales. Es recomendable implantar el electrodo en la región lateral del VI, ya que ésta parece ser la posición que ofrece mayor beneficio hemodinámico y mayor grado de resincronización⁸⁵. Idealmente no se debería implantar el electrodo en la gran vena cardiaca debido a su localización septal.

Una vez implantado el electrodo ventricular izquierdo se debe proceder a la medición de los umbrales de estimulación, la impedancia del electrodo y la amplitud de la onda intrínseca. Se consideran aceptables umbrales de estimulación $< 2,5$ voltios a $0,5$ mseg, aunque no es infrecuente obtener valores superiores. Debe comprobarse la ausencia de estimulación frénica con el máximo voltaje y se recomienda modificar la localización del electrodo si esta se produce a menos de $2,5$ veces el umbral de estimulación.

Tras la obtención de una localización adecuada se procede a la retirada del catéter guía. Esta es una maniobra delicada debido a la sutileza de los sistemas de fijación que necesariamente han de emplearse en el interior del sistema venoso coronario, por lo que debe realizarse de manera muy cuidadosa y suele requerir la participación de 2 operadores.

La curva de aprendizaje se encuentra marcada y limita particularmente los primeros implantes, pudiendo convertirse en una técnica sistemática; sin embargo, una vez superada, continuará existiendo un porcentaje de pacientes en el que el sistema no pueda implantarse satisfactoriamente debido a problemas de acceso al seno coronario o a la imposibilidad de colocar el electrodo de forma óptima. Por otra parte, no hay que olvidar los riesgos del implante, como la disección del seno coronario, el taponamiento y la mala tolerancia al decúbito prolongado de los pacientes. Los problemas a largo plazo de estas sondas en el interior del seno coronario, así como la futura necesidad de su explante (p. ej., por infecciones) y sus complicaciones, no se conocen aún.

9.- OPTIMIZACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS DE RESINCRONIZACIÓN

La programación de los dispositivos de resincronización requiere especial atención hacia 2 parámetros: el intervalo AV (resincronización auriculo-ventricular) y el intervalo VV (resincronización interventricular). La optimización de estos parámetros será básica para obtener una mejoría hemodinámica. Aunque en los últimos años se han publicado diferentes métodos para lograrlo, no puede considerarse que en la actualidad se disponga de una metodología estandarizada de ajuste o suficiente información que indique cómo deben adaptarse ambos intervalos en las diferentes situaciones fisiológicas (decúbito, bipedestación, esfuerzo, etc.).

9.1.- Intervalo auriculo-ventricular (AV)

La prolongación del intervalo PR en pacientes con insuficiencia cardiaca ocasiona una disminución del tiempo de llenado ventricular, puede producir regurgitación mitral y tricúspide durante la diástole y se acompaña de una disminución del gasto cardíaco.

En la actualidad se sabe que una parte de los beneficios obtenidos con la TRC son debidos a la resincronización AV; sin embargo, no se ha definido con claridad el modo de optimización. Básicamente, disponemos de las siguientes herramientas: las determinaciones hemodinámicas obtenidas mediante cateterismo cardíaco, la ecocardiografía-Doppler, la cardiografía de impedancia y los datos proporcionados por sensores incorporados en los dispositivos de resincronización.

La ecocardiografía-Doppler es la técnica más empleada para este fin debido a su carácter incruento y su disponibilidad. Aunque algunos autores han propugnado el uso de fórmulas para obtener el intervalo AV óptimo a partir de datos ecocardiográficos⁸⁶,

la optimización individualizada basada en la observación directa del patrón de flujo transmitral suele ser suficiente. Debe buscarse un intervalo AV que normalice en lo posible este patrón, separando adecuadamente la onda E de la onda A y eliminando la regurgitación mitral diastólica. El intervalo AV debe programarse 30 ms más corto cuando el ritmo auricular es propio que cuando es estimulado⁸⁷.

9.2.- Intervalo interventricular (VV)

En los últimos años se dispone en el mercado de dispositivos de resincronización con capacidad de estimulación biventricular no simultánea; es decir, se puede programar una preactivación del electrodo situado en el VI o el VD. La posibilidad de programar el intervalo VV puede permitirnos compensar el hecho de que el electrodo de VI no se localice en el lugar de máximo retraso o que la estimulación desde una vena coronaria sea epicárdica y no desde el endocardio, como en el VD. Se ha demostrado que, en algunos pacientes, la estimulación biventricular no simultánea puede ser más eficaz desde el punto de vista hemodinámico que la simultánea⁸⁸.

Por otro lado, el intervalo VV óptimo y, en especial, la secuencia de activación puede variar en cada paciente y debe ser individualizado⁸⁹, aunque la experiencia práctica al respecto es escasa y básicamente se basa en métodos empíricos. Todos estos métodos se recogen en la **tabla 6**. Se ha intentado determinar el VV óptimo mediante la evaluación de la reducción en la duración del complejo QRS. La optimización del VV puede reducir más de un 10% la anchura del complejo QRS pero, por desgracia, éste es un mal marcador de respuesta clínica a la TRC. También se ha optimizado el VV de forma invasiva, pero no es un método factible en la práctica diaria. De nuevo, los métodos ecocardiográficos resultan teóricamente más convenientes por su disponibilidad y carácter incruento. La optimización del VV con ecocardiografía

debería realizarse mediante la evaluación de la sincronía intraventricular e interventricular. La sincronía interventricular se ha evaluado determinando el retraso interventricular, medido con Doppler pulsado convencional. Para evaluar la sincronía intraventricular se han empleado diferentes parámetros. El retraso entre el pico de contracción máxima del septo y la pared posterior del VI determinado en modo M se ha utilizado como parámetro de asincronía intraventricular, pero es un método poco reproducible en la práctica. La mayoría de los estudios basan la evaluación de la sincronía intraventricular en el uso del Doppler tisular, con el que se determinan los retrasos entre el inicio del complejo QRS del electrocardiograma y el inicio o el pico de la contracción sistólica en los distintos segmentos del VI⁹⁰, o bien la correlación entre las curvas de velocidad de los diferentes segmentos ventriculares.

Tabla 6. Métodos para optimizar el intervalo interventricular (VV)

ELECTROCARDIOGRAFICO

- Duración del complejo QRS

INVASIVO

- dP/dT

ECOCARDIOGRAFICO

- Efecto hemodinámico: IVT aórtico
- Sincronía interventricular
Diferencia preeyectiva pulmonar/aórtica
- Sincronía intraventricular
Diferencia pico contracción septo posterior
Diferencia preeyectiva septo lateral o pared inferior/anterior,
Diferencia QRS a pico sistólico septo lateral o inferior/anterior

VV: interventricular. IVT: integral velocidad-tiempo

Sin embargo, el impacto clínico de la optimización VV ha sido escasamente evaluado. Sólo Sogaard et al⁸⁹ han demostrado que con estas técnicas se pueden detectar

los segmentos más retrasados y, por tanto, determinar qué programación VV será la óptima. De este modo, si son los segmentos posterolaterales deberá preactivarse el VI, mientras que si son los inferoseptales deberá activarse primero el VD, siempre moviéndose en intervalos estrechos de tiempo (aproximadamente, de -30 a +30 ms).

Aunque ambos por separado parecen importantes, queda por determinar si es necesario optimizar los intervalos AV y VV y, además, en qué orden hay que hacerlo. Esperemos que los próximos estudios sobre TRC nos ayuden a aclarar estas incógnitas.

10.- SEGUIMIENTO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACION

Según el documento consenso sobre TRC publicado en la Revista Española de Cardiología en el año 2005⁹¹, el seguimiento pormenorizado tiene gran trascendencia para garantizar una correcta evolución de los enfermos portadores de resincronizador biventricular. Estos pacientes son subsidiarios de seguimiento en consultas de cardiología específicas de insuficiencia cardíaca y, además, requerirán revisiones por parte de la unidad de estimulación. Para la optimización del dispositivo se requerirán estudios en un gabinete de ecocardiografía. Una cadencia de revisiones tras el alta hospitalaria podría ser: a los 10 días, al mes, a los 3, 6, 9 y 12 meses y con posterioridad cada 6 meses. Evidentemente, nuestro esquema de citas deberá permitir la realización de revisiones adelantadas siempre que se produzca una mala evolución clínica.

Según dicho documento⁹¹, cada revisión programada englobaría una parte clínica, en la que se mantendrá un esquema de revisiones similar al previo a la indicación del implante. A ello añadiremos los datos de interés de cualquier dispositivo de estimulación cardíaca y descartaremos el hematoma en bolsa, la infección del sistema y el edema en el brazo homolateral (expresión de oclusión venosa). Se

descartará la presencia de estimulación frénica. Realizaremos un electrocardiograma de 12 derivaciones en todas las revisiones. Por otro lado, se recomienda efectuar un control radiológico siempre que se sospeche disfunción del dispositivo o incremento de la insuficiencia cardíaca. Tras la optimización de los intervalos AV y VV del dispositivo antes del alta hospitalaria, no se ha obtenido ningún beneficio con una cadencia preestablecida de controles ecocardiográficos. En consecuencia, las guías de práctica clínica, aconsejan no solicitarlos salvo que haya un deterioro clínico en el paciente o que existan datos de dislocación del electrodo de VI, corregidos o no con reprogramación. Aunque, parece prudente realizar un control ecocardiográfico anual convencional en el que se controle la presencia de remodelado inverso. La prueba más generalizada para la evaluación de la capacidad funcional de estos pacientes es el test de marcha de 6 minutos. En algunos centros se ha propuesto la utilización de pruebas con evaluación metabolimétrica cardiopulmonar.

En cada revisión, se analizarán el estado de la batería y los correctos parámetros eléctricos de los electrodos. El margen de seguridad de la energía de salida hacia el VI puede ser algo menor que en la estimulación convencional en casos de alto consumo, asumiendo la ausencia de riesgo de bradicardia sintomática. Es preciso descartar la estimulación diafragmática mediante la programación temporal del canal de VI a la máxima salida. No debemos olvidar que se describen dislocaciones tardías de electrodos de VI durante el primer año tras el implante. Debemos obtener un porcentaje de tiempo de estimulación del ventrículo próximo al 100%. Las causas más frecuentes del descenso son la presencia de arritmias ventriculares, la fibrilación auricular con frecuencias rápidas o la programación excesiva del intervalo AV. El empleo de fármacos que disminuyan la carga arrítmica ventricular, el bloqueo farmacológico o eléctrico de la unión AV o una correcta programación del intervalo AV resolverán un

alto porcentaje de casos con estas complicaciones. La presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas o sostenidas debe obligarnos a reevaluar la indicación de un DAI asociado con la TRC. Debemos prestar atención a los parámetros de seguimiento evolutivo de la insuficiencia cardiaca. Un descenso de la frecuencia cardiaca en reposo nos informará indirectamente de una mejor evolución de la insuficiencia cardiaca (menor estado adrenérgico). Muchos de los dispositivos actuales proporcionan información referente a la variabilidad de la frecuencia cardiaca que es un exponente de la evolución y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Las horas diarias de actividad física que desarrolla el paciente nos informan de la evolución del grado funcional.

Los pacientes que responden correctamente a la TRC experimentan una serie de cambios que modifican sus necesidades de tratamiento farmacológico. La resincronización favorece la aparición de hipotensión ortostática como manifestación de un mayor volumen de diuresis, consecuencia de un mejor flujo renal además de un efecto en el péptido natriurético (debido a la mejora de las presiones de llenado cardíacas). En consecuencia, suele ser necesaria una reducción de la dosis de diuréticos. El incremento del flujo renal con frecuencia mejora la función renal en una población con una alta incidencia de insuficiencia prerrenal, y esto condiciona que la dosificación de determinados fármacos pueda ser insuficiente.

Otro aspecto capital del tratamiento médico es que podremos incrementar medicaciones con capacidad de mejorar el pronóstico a largo plazo de la insuficiencia cardiaca. Es seguro que manejaremos con mayor tranquilidad los beta-bloqueantes, ya sin riesgo de bradicardia extrema. Además, la mejora hemodinámica producida tras la resincronización nos puede permitir incrementar las dosis de bloqueadores beta, vasodilatadores tipo inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina, o mantener la espirolactona. En la

actualidad se propone mantener todos los fármacos que influyen favorablemente en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca a pesar de la normalización de la función ventricular como manifestación de una óptima respuesta al tratamiento eléctrico.

11.- RESINCRONIZACIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. ¿CON O SIN DESFIBRILADOR?

11.1- Ensayos clínicos con tratamiento combinado DAI-resincronización

Muchos pacientes que tengan riesgo de arritmias malignas pueden beneficiarse del tratamiento mediante TRC-DAI (TRC-D). Varios ensayos clínicos han evaluado el tratamiento TRC-D, entre ellos el estudio CONTAK CD, InSync ICD y el COMPANION. Estos ensayos han demostrado la posibilidad de combinar las modalidades de desfibrilación y TRC. El estudio COMPANION ha demostrado de forma clarísima la importancia del tratamiento con TRC-D en una población con insuficiencia cardiaca.

El estudio CONTAK CD^{92,93} se llevó a cabo para examinar la efectividad de los DAI con la TRC. Este fue un ensayo a doble ciego, paralelo y aleatorizado en el que fueron controlados 581 pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II-IV de la NYHA (33% en clase II, 58% en clase III, 9% en clase IV) un complejo QRS>120 mseg e indicación de DAI. El seguimiento medio durante la fase de tratamiento del estudio fue de 4,5 meses y la duración media del implante de 13 meses. Este estudio demostró que estos dispositivos más complejos pueden implantarse con una tasa de éxito elevada. La TRC-D se asoció a una reducción del 23% de la mortalidad en comparación con un grupo control en el que se había desactivado la terapia biventricular. Además, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca disminuyeron un

13%. La reducción de la progresión de la insuficiencia cardiaca, de un 21% no fue estadísticamente significativa. El consumo de oxígeno máximo aumentó 0,9 ml/Kg por minuto en comparación con los controles ($p= 0,003$). Con respecto a los controles, la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos fue de 35 metros más durante la TRC. El índice de calidad de vida aumentó un 16% en el grupo TRC con respecto a los controles.

El estudio InSync ICD⁹⁴ y el MIRACLE ICD⁹⁵ también examinaron un dispositivo que combinaba la estimulación biventricular con capacidad de desfibrilador. Los criterios de inclusión en ambos estudios, eran pacientes en clase funcional II, III, o IV, con una duración del QRS >130 mseg, una FEVI ≤ 35%, un DTDVI ≥ 55mm, con insuficiencia cardiaca que había permanecido estable durante un mes con tratamiento médico óptimo e indicación de DAI. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a estimulación biventricular activada o desactivada durante 6 meses. A los 6 meses se les activó la estimulación biventricular a todos los pacientes. Los objetivos fundamentales fueron la calidad de vida, la clase funcional de la NYHA y la prueba de los 6 minutos. Se intentó implantar el dispositivo a un total de 639 pacientes. De éstos, 210 estaban en clase funcional II y 429 estaban en clase III/IV. De los pacientes en clase funcional III/IV fueron aleatorizados 369. Los pacientes en clase III/IV fueron evaluados por separado, tal y como se había establecido antes de iniciar el ensayo. La implantación del sistema de resincronización no tuvo éxito en 50 pacientes. El estudio InSync ICD fue parado cuando se dispuso de los datos pareados de 112 pacientes de cada grupo a los 6 meses, sin cruzamientos ni retiradas. En este ensayo, el tratamiento con estimulación biventricular consiguió mejorar la calidad de vida y la clasificación de la NYHA.

El estudio COMPANION²¹ ha sido el mayor ensayo que ha examinado el efecto de la terapia biventricular y el tratamiento mediante TRC-desfibrilador sobre la

mortalidad por cualquier causa y la hospitalización. Todos los pacientes tenían insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV; duración del complejo QRS >120 mseg; fracción de eyección del VI $\leq 35\%$; diámetro telediastólico del VI $\geq 65\text{mm}$; ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca hace más de un mes pero menos de 12 meses desde el reclutamiento; tratamiento de insuficiencia cardiaca estable con diuréticos, IECA o equivalente y espirinolactona (1mes), con o sin digoxina; y betabloqueantes, al menos durante 3 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento farmacológico óptimo; tratamiento farmacológico óptimo y estimulación biventricular (TRC); tratamiento farmacológico óptimo, estimulación biventricular y DAI (TRC-D). En el estudio COMPANION, se asignaron aleatoriamente 1520 pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA de la siguiente manera: 308 al brazo de tratamiento farmacológico óptimo, 617 al brazo de tratamiento farmacológico óptimo y TRC y 595 al tratamiento farmacológico óptimo y TRC-D. En cada brazo entre un 54% y un 59% de los pacientes tenía cardiopatía isquémica. El objetivo fundamental fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa o la hospitalización por cualquier causa. Entre los objetivos secundarios se incluían la mortalidad por cualquier causa, la morbilidad cardiaca, el ejercicio máximo entre otros. Los objetivos terciarios incluyeron el ejercicio submáximo y la calidad de vida, entre otros. El objetivo primario disminuyó un 19% tanto en el brazo TRC como en el TRC-D con respecto al tratamiento farmacológico óptimo aislado ($p < 0,01$ y $p < 0,02$, respectivamente). Del mismo modo, la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización por insuficiencia cardiaca se redujeron en un 36% y en un 40% en los brazos TRC y TRC-D, respectivamente, con respecto al tratamiento farmacológico óptimo ($p < 0,001$). La mortalidad por cualquier causa disminuyó un 24% y un 43% respectivamente en los grupos TRC y TRC-D, con respecto al tratamiento

farmacológico óptimo ($p = 0,12$ y $p = 0,002$). Este estudio ilustra el beneficio de la estimulación biventricular y la estimulación biventricular asociada al tratamiento con desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca de causa isquémica y no isquémica.

11.2.- Efecto de la terapia de resincronización en la prevención muerte súbita

El uso de la TRC ha demostrado revertir el remodelado del ventrículo izquierdo. Además de sus efectos favorables sobre el sistema neurohormonal y hemodinámica ventricular, se ha formulado la hipótesis de que la TRC disminuya la incidencia de arritmias ventriculares. La pregunta esencial es si la TRC reduce el riesgo de muerte súbita cardiaca, obviando la necesidad de tratamiento con DAI. Garrigue y cols⁹⁵ consideraron los mecanismos posibles por los que la TRC podría reducir las arritmias ventriculares: La TRC puede alterar el sustrato electrofisiológico responsable de la taquicardia ventricular en la insuficiencia cardiaca. Además, puede evitar la reentrada al reducir el trastorno de la conducción intraventricular y la dispersión de los periodos refractarios, proporcionando una despolarización ventricular más homogénea. Por otro lado, la proximidad del electrodo del ventrículo izquierdo a la región de la reentrada puede ayudar a inhibir la taquicardia ventricular. Además, la mejoría de la hemodinámica puede alterar el “estiramiento” que predispone a la reentrada.

Higgins y cols⁹⁶ observaron que la incidencia de arritmias ventriculares registradas por el DAI disminuyó. De 32 pacientes, 13 (41%) recibieron terapia correcta para la taquicardia o fibrilación ventricular al menos una vez durante un periodo de 6 meses. Cinco pacientes (16%) sufrieron un episodio de taquiarritmia estando con estimulación biventricular, 11 (34%) tuvieron por lo menos un episodio teniendo desactivada la estimulación, 3 (9%) recibieron terapia en ambos periodos y 2 recibieron terapia

solamente en TRC. Los autores resumieron que aunque la TRC no obvie la necesidad de tratamiento mediante DAI, parece disminuir significativamente el número de episodios de terapia adecuada con DAI.

11.3.- Selección de tratamiento con DAI en pacientes con insuficiencia cardiaca

Un porcentaje relativamente alto de pacientes con insuficiencia cardiaca e indicación de TRC tiene, además, indicación para implantación de un DAI, según las recomendaciones europeas y americanas^{1,22}. Se podrían dividir en dos grupos, uno con indicación de resincronización y que precisen tratamiento mediante desfibrilador implantable como prevención secundaria de muerte súbita, que deberán recibir un implante de desfibrilador-resincronizador con una recomendación clase I nivel de evidencia A, y un segundo grupo, más numeroso, constituido por aquellos con indicación de TRC y criterios de prevención primaria de muerte súbita. En estos casos estaría indicado implantar un sistema combinado desfibrilador-resincronizador a la mayor parte de estos pacientes. Así, en las últimas guías de práctica clínica de la ESC publicadas en el 2008²², la TRC combinada con la función de desfibrilador esta indicada con una recomendación clase I, nivel de evidencia A, para reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes en clase III-IV de la NYHA que se encuentran sintomáticos a pesar de un tratamiento médico óptimo, con una FEVI \leq 35% y un QRS \geq 120 mseg.

Esto lleva al debatido tema de la relación coste-eficacia de estos dispositivos. La aplicación estricta de las conclusiones de los ensayos clínicos implicaría implantar dispositivos a amplios subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca, lo que tendría un altísimo coste económico. Sin embargo, el coste económico de los dispositivos es un concepto relativo, como lo demuestran los primeros análisis económicos que se están

comunicando sobre la TRC: un estudio alemán concluye que el mayor coste inicial del dispositivo se compensa ya durante el primer año de seguimiento por la reducción significativa de las hospitalizaciones⁹⁷. En cualquier caso, no se debería trasladar sin más los resultados de los ensayos clínicos a la población general, debido en parte a los numerosos criterios de exclusión que hacen que haya discrepancia entre la edad o la comorbilidad de los pacientes aleatorizados en los ensayos y los pacientes que se encuentra el clínico en la práctica diaria. La edad, las enfermedades asociadas, la calidad de vida, o el contexto social son factores que influyen de forma importante en la indicación de un dispositivo implantable. Así, en las guías de práctica clínica no recomiendan la implantación de un DAI a pacientes con una expectativa de vida inferior a un año.

12.- NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

En la actualidad hay 3 grandes frentes abiertos en el estudio de la utilización clínica de la estimulación biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardiaca: por una parte, es primordial realizar una mejor selección de los pacientes mediante el desarrollo de evaluaciones que predigan la respuesta al tratamiento ya que, aunque cumplan las condiciones recogidas en las guías de actuación clínica, en torno a un 25-30% no responde favorablemente a la terapia. En segundo lugar, se trabaja de manera activa para evaluar otras indicaciones, en especial en pacientes que presentan una indicación sólida para recibir un marcapasos definitivo o un desfibrilador implantable y que cumplen parcialmente los criterios clínicos de TRC. También hay ensayos que apuntan hacia la estimulación biventricular en supuestos como la ablación del nodo

auriculoventricular o candidatos recogidos por los criterios de las guías de actuación pero que presentan fibrilación auricular crónica.

12.1.- Pacientes en fibrilación auricular

Existen menos datos disponibles sobre la TRC en pacientes con fibrilación auricular crónica que en pacientes con ritmo sinusal normal. Algunos de estos estudios son no controlados y otros son controlados pero tienen un número pequeño de pacientes. Los estudios que compararon pacientes en fibrilación auricular con otros en ritmo sinusal normal no encontraron diferencias significativas entre las variables determinadas, sugiriendo que los pacientes con fibrilación auricular y con ritmo sinusal normal obtienen un beneficio similar de la TRC^{98,99}.

El MUSTIC-Atrial Fibrillation reclutó 65 pacientes en fibrilación auricular crónica y se asignaron aleatoriamente 48 a TRC o no TRC. El diseño del estudio fue el mismo que el descrito para el MUSTIC-Sinus Rhythm. Al igual que el grupo en ritmo sinusal normal, el grupo en fibrilación auricular tuvo una mejoría significativa en la puntuación de la calidad de vida, el consumo máximo de oxígeno, la clase funcional de la NYHA y la prueba de los 6 minutos. Estas mejorías se mantuvieron a los 12 y a los 24 meses.

Se han realizado otros estudios, que incluyen a pacientes con fibrilación auricular crónica sometidos a ablación nodal e implantación de un dispositivo de resincronización. Así, en el estudio de Leon y cols⁹⁹, 20 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y fibrilación auricular crónica que habían sido sometidos a ablación nodal e implantación de marcapasos en el ventrículo derecho, recibieron un dispositivo de resincronización; la estimulación biventricular logró una mejoría de la función ventricular izquierda y de los parámetros clínicos. En el estudio de Gasparini y cols¹⁰⁰,

publicado recientemente, que compara tres grupos de pacientes, 114 con insuficiencia cardiaca en fibrilación auricular crónica sometidos a ablación del nodo auriculo-ventricular y a 48 pacientes con fibrilación auricular crónica cuya frecuencia es controlada con medicación. A ambos grupos se les implantó un marcapasos de resincronización. Todos estos pacientes fueron comparados con 511 pacientes en ritmo sinusal tratados con TRC. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la TRC en pacientes con fibrilación auricular permanente y el papel que jugaba en ellos la ablación del nodo auriculo-ventricular. De este modo concluyeron, que pacientes con insuficiencia cardiaca en fibrilación auricular permanente con trastornos de conducción intraventricular tratados con TRC mostraban una mejoría sustancial y a largo plazo (4 años) en la función ventricular izquierda y en la capacidad funcional similar a los pacientes en ritmo sinusal, solamente cuando son sometidos a ablación del nodo auriculo-ventricular.

12.2 Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y bradicardia con indicación convencional para marcapasos

Es posible que la estimulación ventricular derecha induzca asincronía ventricular con efectos perjudiciales a largo plazo. En el estudio DAVID, a los que se aleatorizó a pacientes portadores de un DAI a recibir estimulación DDDR a una frecuencia mínima de 70 latidos/min o VVI a 40 latidos /min, se demostró que los pacientes del primer grupo (estimulación habitual) presentaban más mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca que los del segundo grupo (sólo estimulación de seguridad)¹⁰¹. En base a estos datos y a la inducción de asincronía mecánica del ventrículo izquierdo con la estimulación del ventrículo derecho no parece fuera de lugar postular que la

estimulación biventricular o del ventrículo izquierdo podría ser ventajosa. Esto ha de ser probado en ensayos clínicos.

12.3.- Pacientes con complejo QRS estrecho

A pesar de que la mayor proporción de pacientes respondedores a la TRC son los que tienen un complejo QRS ancho, algunos pacientes con QRS normal y asincronía ventricular responden de manera adecuada a la TRC, tal y como se recoge en el estudio de Achilli y cols¹⁰².

12.4.- Pacientes con bloqueo de rama derecha

Actualmente, los datos sugieren que los pacientes con bloqueo de rama derecha (BRD) se beneficiarían de la TRC si cumplen otros criterios para TRC. El número de pacientes con BRD incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados es pequeño. No obstante, parece que se beneficiaron igual que los pacientes con BRI. Tal y como ya hemos señalado el grado de asincronía interventricular e intraventricular determinado por técnicas de ecocardiografía-doppler puede ser más importante que la amplitud o morfología del QRS.

12.5.- Pacientes en clase funcional II

Hasta la fecha, la TRC ha demostrado claramente la inversión del remodelado del VI en ensayos aleatorizados con pacientes en clase III o IV de la NYHA. No es descabellado asumir que si la TRC se aplicase antes, es decir, en insuficiencia cardiaca clase I o II de la NYHA asintomática o mínimamente sintomática, las secuelas fisiopatológicas posteriores podrían minimizarse o evitarse. Esta ventaja potencial es difícil de cuantificar debido al pequeño riesgo del procedimiento.

El estudio MIRACLE ICD II¹⁰³ incluye a 186 pacientes en grado funcional de la NYHA II, en ritmo sinusal con un $QRS \geq 130$ mseg, con indicación establecida para DAI, cuyo objetivos primarios son valorar la seguridad y eficacia de la TRC, la progresión de la enfermedad (remodelado inverso), y la capacidad funcional mediante el test de los 6 minutos y el consumo de oxígeno. Los principales resultados fueron que existía una mejoría de la fracción de eyección y de los volúmenes ventriculares, así como en la calidad de vida en estos pacientes, sin cambios en la clase funcional, consumo de oxígeno y prueba de los 6 minutos. El estudio REVERSE¹⁰⁴ (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction), es un ensayo clínico prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble ciego y paralelo diseñado para establecer si la TRC combinada con tratamiento médico óptimo puede atenuar la progresión de la insuficiencia cardiaca comparándola con el tratamiento médico óptimo aislado en pacientes con insuficiencia cardiaca asintomática o levemente sintomática (clase I-II NYHA, estadio C de la ACC/AHA), $QRS \geq 120$ mseg, $FEVI \leq 40\%$, y $DTDVI \geq 55$ mm. El end-point primario es evaluar la respuesta clínica al tratamiento y como end-point secundario es valorar el volumen sistólico índice del VI. Aproximadamente 500 pacientes de 100 centros de EEUU, Canadá y Europa han sido randomizados a TRC vs no TRC. El seguimiento es de 5 años en total. Los resultados del estudio a los 12 meses fueron publicados en el Congreso de la American College of Cardiology (ACC) celebrado en el 2008. El estudio no alcanzó significación estadística en su variable principal de evaluación (respuesta clínica al tratamiento). Sin embargo, cuando los datos fueron estratificados según si los pacientes mejoraban, empeoraban o permanecían clínicamente igual, encontraron que los pacientes tratados con TRC fueron significativamente más propensos a mejorar en el transcurso de 12 meses. También encontraron diferencias significativas en los criterios de valoración secundarios, en los

que en los tratados con TRC mostraban una disminución de los volúmenes ventriculares y un aumento de la fracción de eyección. Estos pacientes también tenían menos probabilidades de requerir hospitalización por insuficiencia cardíaca en el transcurso del estudio en comparación con el grupo de control. Por otro lado, no hubo diferencias significativas en la mejoría de la calidad de vida o de la capacidad funcional entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes inscritos en el brazo europeo de la prueba serán seguidos por un año más y esto añadirá más información sobre los beneficios a largo plazo de la TRC en los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase I y II. Para concluir, el REVERSE es un primer paso importante que demuestra que la TRC mejora el remodelado, reduce el riesgo de hospitalización y puede mejorar los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase I-II. Sin embargo, un estudio más a fondo en esta población de pacientes es necesario para apoyar el uso generalizado de la TRC en los pacientes con enfermedad leve, sobre todo teniendo en cuenta el costo del tratamiento.



OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar la **respuesta a largo plazo, clínica y ecocardiográfica**, de los pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo sometidos a **terapia de resincronización cardíaca** en la práctica clínica diaria.
- Analizar la **incidencia de eventos mayores** definidos por, muerte por cualquier causa, trasplante cardíaco, o necesidad de ingreso hospitalario por causa cardiovascular.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- **Identificar a los pacientes respondedores** a la terapia de resincronización cardíaca, definidos por la mejoría en el grado funcional, así como por la ausencia de muerte o trasplante cardíaco durante el seguimiento.
- Evaluar la efectividad de la terapia de resincronización en pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo e **insuficiencia mitral severa**.
- Analizar la efectividad de la terapia de resincronización cardíaca en función de la **etiología de la cardiopatía subyacente**.
- Evaluar la efectividad de la terapia de resincronización en pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo y **fibrilación auricular**.



PACIENTES Y MÉTODOS

1.-PACIENTES

Entre Enero del 2004 a Febrero del 2008, se seleccionó para su inclusión en el estudio, a 80 enfermos con insuficiencia cardiaca avanzada, en grado funcional III-IV de la NYHA, bloqueo rama izquierda en el EKG de superficie y con un tratamiento farmacológico óptimo, que incluía, beta-bloqueantes, IECAs, ARA-II, digoxina y diuréticos, con dosis estables durante el último mes. Los pacientes tenían una disfunción sistólica severa de VI ($FEVI \leq 35\%$) valorada mediante ecocardiografía. Todos fueron tratados con marcapasos de resincronización cardiaca asociado o no a desfibrilador automático implantable según las guías de práctica clínica vigentes en cada momento. Se recogió el consentimiento informado a todos los participantes.

2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo, en el que se incluyeron consecutivamente a todos los pacientes con indicación de terapia de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador automático implantable en nuestro centro.

Estudiamos a todos los pacientes que ingresaron con el diagnóstico confirmado de insuficiencia cardiaca, fracción de eyección $VI \leq 35\%$, y que se encontraban sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo.

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca se hizo según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología²² basados en la presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca con evidencia objetiva de anomalía cardíaca estructural o funcional valorada por ecocardiografía y/o cateterismo cardíaco.

Excluimos del estudio a aquellos enfermos con un síndrome coronario agudo en los meses previos, o con posibilidad de un tratamiento etiológico específico (revascularización coronaria, cirugía o intervencionismo valvular), o inclusión en lista de trasplante cardiaco o expectativa de vida inferior a un año como consecuencia de otra enfermedad grave añadida.

Realizamos un estudio clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico basal, así como una serie de seguimientos en las consultas externas de nuestro centro que incluían un estudio ecocardiográfico. De esta forma, cada uno de los pacientes se evaluó tras la implantación del dispositivo de resincronización a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente cada 6 meses. También fueron reevaluados aquellos que sufrían un empeoramiento clínico. Hubo una pérdida de seguimiento que corresponde a un paciente que murió en el postimplante inmediato.

3.- PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.1.- Estudio basal previo a la implantación del dispositivo de resincronización

El estudio basal consistió en la recogida de cada uno de los enfermos, de datos sociodemográficos, de etiología de la insuficiencia cardiaca, electrocardiográficos, grado funcional, y tratamiento, así como un estudio ecocardiográfico completo que incluía la valoración de la asincronía mecánica.

3.1.1.- Parámetros clínicos y electrocardiográficos

Entre los parámetros clínicos valoramos, la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, grado funcional de la NYHA, y antecedentes de muerte súbita. Entre

los parámetros electrocardiográficos estudiamos el ritmo cardiaco, la anchura del QRS y los antecedentes de taquicardia ventricular.

3.1.2.- Parámetros ecocardiográficos

Se realizó un ecocardiograma transtorácico basal a todos los enfermos en decúbito lateral izquierdo, utilizando una sonda multifrecuencia. Todos los estudios se realizaron con 2º armónico y monitorización electrocardiográfica. De este modo, realizamos una valoración del tamaño ventricular, de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, de la severidad de la insuficiencia mitral, así como la existencia o no de asincronia mecánica. Todo el estudio así como el análisis de los datos recogidos fue realizado por un ecocardiografista experimentado.

A) Tamaño y función sistólica ventricular izquierda

Para la valoración del tamaño ventricular medimos los diámetros ventriculares diastólico y sistólico en la proyección paraesternal eje largo en modo M. Además en la proyección apical 4 cámaras estudiamos los volúmenes ventriculares diastólico y sistólico dibujando el borde endocárdico por el método de Simpson. En caso de no poder visualizarlos por ventana acústica deficiente se utilizaron ecopotenciadores.

En relación al estudio de la función sistólica ventricular izquierda empleamos el método de Teicholz, Simpson, y la estimación de la DP/Dt en aquellos pacientes que presentaban insuficiencia mitral (**figura 7**). Para el cálculo de la función sistólica del ventrículo izquierdo por el método de Simpson biplanar, determinamos las áreas telesistólica y telediastólica así como los diámetros mayor y menor del ventrículo en la proyección apical 4 y 2 cámaras. Por otro lado, se aplicó la fórmula de Teicholz para la valoración de la función ventricular a partir de los volúmenes calculados en la proyección paraesternal eje largo por modo M. La tasa de incremento de la presión de

VI en sístole (DP/Dt), fue estimada desde la curva de doppler continuo del jet de regurgitación mitral, entre las velocidades 1 y 3 m/seg¹⁰⁵. Este valor fue utilizado como parámetro de función sistólica VI en los casos con insuficiencia mitral.

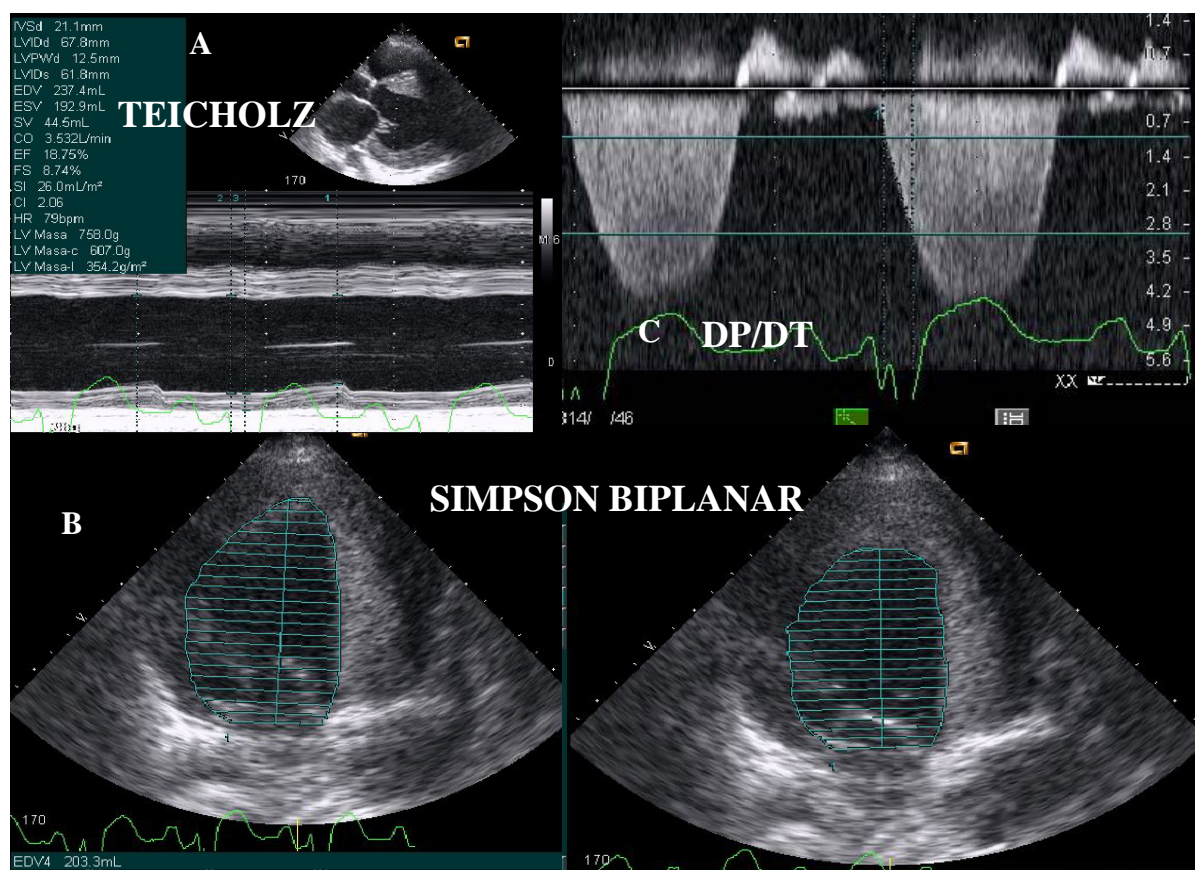


Figura 7. Parámetros de función sistólica ventricular. A.- Método de Teicholz: estima la función ventricular izquierda en modo M en la proyección paraesternal eje largo a partir de las dimensiones ventriculares. B.- Simpson biplanar: estima FEVI a partir de los volúmenes ventriculares valorados tras dibujar el borde endocárdico en sístole y diástole en la proyección apical 4 cámaras. C.- DP/DT : estimada en pacientes con insuficiencia mitral como el incremento de la curva de regurgitación mitral con doppler pulsado entre 1 y 3 cm/seg.

B) Parámetros ecocardiográficos de función diastólica del ventrículo izquierdo

Para valorar la función diastólica del VI utilizamos el estudio del llenado ventricular izquierdo por medio del Doppler pulsado. Desde el plano apical de cuatro cámaras obtuvimos los siguientes parámetros: la velocidad máxima de onda E de

llenado protodiastólico (E), la velocidad máxima de la onda A de llenado telediastólico (A) y la relación E/A.

C) Valoración de la insuficiencia mitral

La severidad de la insuficiencia mitral (**figura 8**) fue estimada en la proyección apical 4-cámaras y 2-cámaras, considerando una insuficiencia mitral significativa cuando la máxima planimetría del área del jet regurgitante en cualquiera de las proyecciones es superior a 8 cm^2 . La consideramos leve cuando era menor a 4 cm^2 y moderada cuando estaba entre 4 y 8 cm^2 . Estos valores se determinaron según las guías de la Sociedad Americana de ecocardiografía¹⁰⁶.

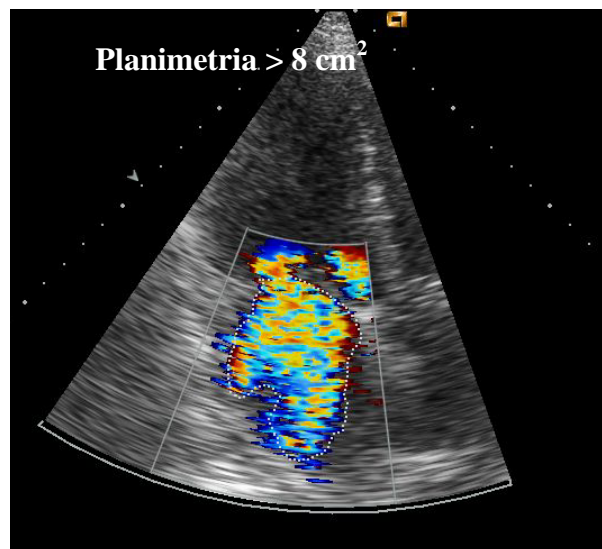


Figura 8. Valoración ecocardiográfica de la severidad de la insuficiencia mitral

D) Parámetros de asincronía mecánica por ecocardiografía

Valoramos la asincronía mecánica mediante ecocardiografía con la medida de una serie de parámetros que se describen a continuación. En los pacientes que se encontraban en fibrilación auricular medimos los distintos parámetros de asincronía en 4 latidos, obteniendo el valor final de la media de los 4.

- Parámetros de asincronía intraventricular

Como parámetros de asincronía intraventricular medimos el índice de Pitzalis y el máximo retraso entre segmentos con Doppler tisular pulsado.

Se midió el índice de Pitzalis (**figura 9**) en modo M y en el eje largo paraesternal, como el tiempo en mseg desde la máxima incursión sistólica del septo hasta la máxima incursión sistólica de la pared posterior.

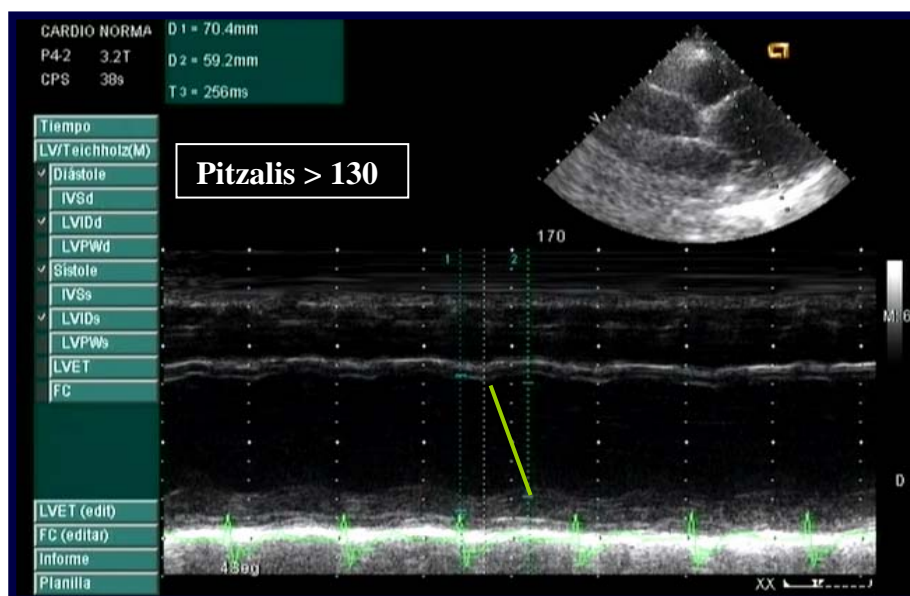


Figura 9. Índice de Pitzalis. Es el tiempo en milisegundos medido en modo M desde la máxima incursión sistólica del septo interauricular hasta la máxima incursión de la pared posterior.

Con Doppler tisular pulsado se midió el tiempo entre el inicio del QRS y el final de la onda sistólica en los cuatro segmentos basales del VI: lateral y septal en apical 4-cámaras (**figura 10**), y el anterior y posterior en la proyección apical 2-cámaras.

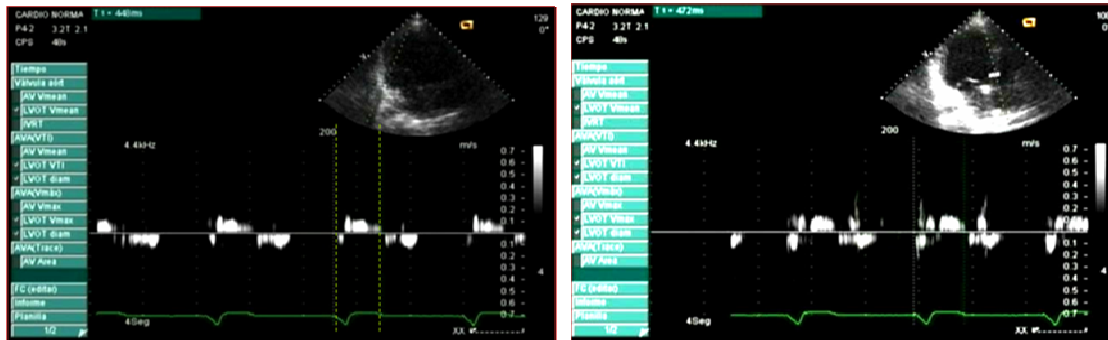


Figura 10: Doppler tisular pulsado de los segmentos laterales y septal del VI. Medimos desde el inicio del QRS hasta el final de la sístole en ambos segmentos.

- **Parámetros de asincronía interventricular**

Con doppler pulsado se midieron, el período pre-eyectivo aórtico (**figura 11**) como el tiempo en mseg desde el inicio del complejo QRS al comienzo del flujo aórtico, el período pre-eyectivo pulmonar (**figura 11**) como el tiempo en mseg desde el inicio del complejo QRS al inicio del flujo pulmonar en parasternal eje corto. Definimos retraso interventricular a la diferencia en mseg entre el tiempo pre-eyectivo aórtico y el pulmonar.

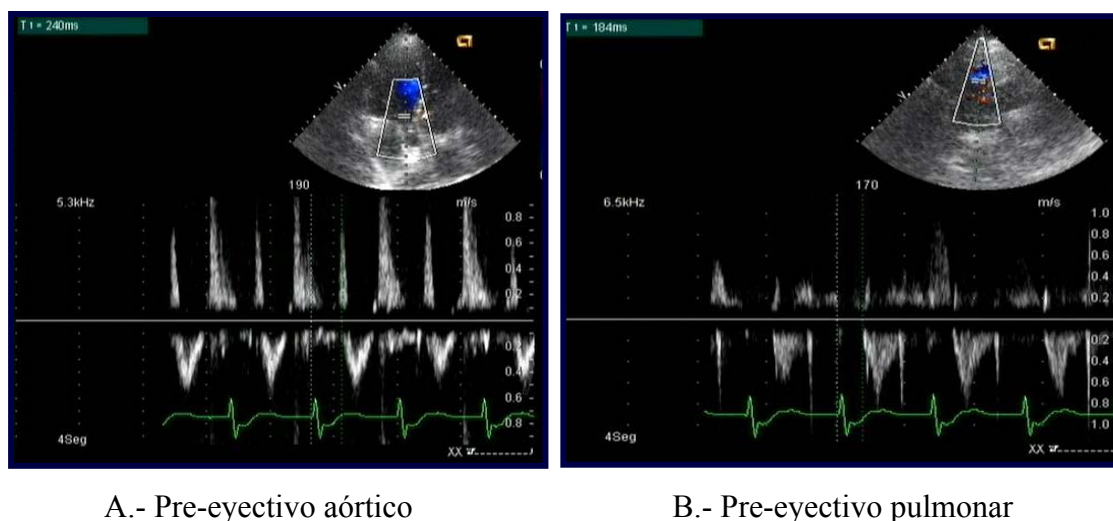


Figura 11. Tiempos pre-eyectivos aórtico y pulmonar. Tiempos en milisegundos desde el inicio del QRS hasta el inicio de la eyección aórtica y pulmonar respectivamente.

Con doppler pulsado también medimos, la duración total de la eyección aórtica (**figura 12**), como el tiempo en msec entre el inicio y el final de la curva de eyección sistólica aórtica en apical 4-cámaras y la duración total de la sístole (**figura 12**), como el tiempo en msec desde el inicio del QRS y el final de la sístole ventricular izquierda.

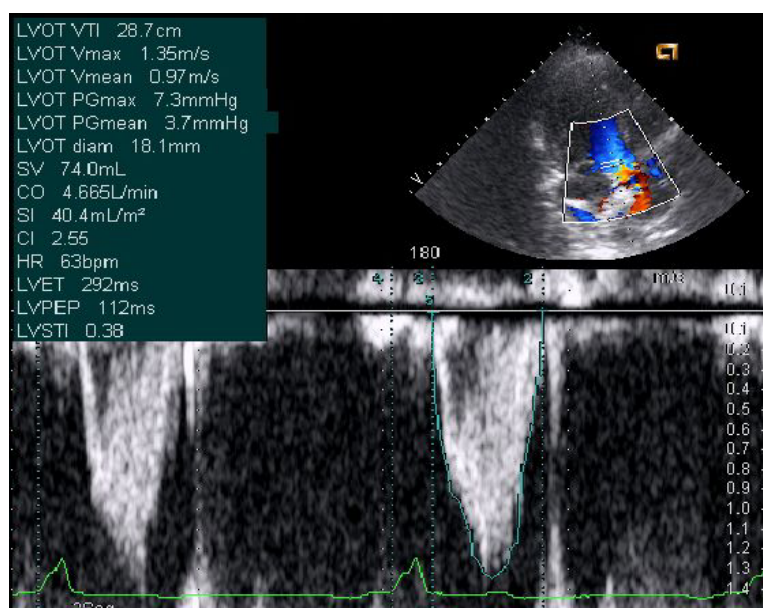


Figura 12: Estudio de la fase sistólica mediante doppler pulsado: tiempo de eyección aórtica y la sístole total, desde el inicio del QRS hasta el final de la eyección aórtica.

3.2.- Implantación del dispositivo de resincronización

Una vez realizada la valoración inicial, a los enfermos se les implantó un dispositivo de resincronización cardiaca Medtronic® en su mayoría InSync III, con colocación de un electrodo en aurícula derecha, ápex de ventrículo derecho y un tercero en la región lateral del VI tras cateterización del seno coronario. Si esto último no era posible se implantaba el electrodo de VI epicárdico mediante toracotomía. A 38 (47%) pacientes se les implantó un resincronizador-desfibrilador.

Por otro lado, hemos analizado de cada implante, el tipo de electrodo utilizado para la aurícula derecha, ventrículo derecho y seno coronario, así como los umbrales, sensibilidad e impedancia de cada uno de ellos. También hemos estudiado la vía utilizada para el implante en cada uno de los electrodos y la necesidad de recolocación o implantación del electrodo del ventrículo izquierdo epicárdico.

Definimos éxito primario del implante, a aquel en el que la implantación se consigue en el primer intento y con los umbrales adecuados. De cada enfermo hemos analizado las complicaciones asociadas al implante y al propio dispositivo, como el taponamiento cardiaco, la infección, o la estimulación diafragmática, así como, la mortalidad asociada al procedimiento.

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.

3.3.- Optimización ecocardiográfica del dispositivo de resincronización

Tras la implantación de los electrodos en la ubicación técnicamente más adecuada, intentamos conseguir el grado óptimo de sincronía mediante la optimización de los intervalos auriculo-ventricular (AV) e interventricular (VV) mediante

ecocardiografía. Para el intervalo AV se utilizó el Doppler pulsado en la proyección apical 4-cámaras, de este modo, buscábamos un intervalo AV que se normalizase en lo posible el patrón de flujo transmitral, y alargará su duración, separando adecuadamente la onda E de la onda A, sin amputación de la misma por la eyección sistólica y eliminando la regurgitación mitral diastólica (**figura 13**). El intervalo VV se optimizó por un lado, con Doppler pulsado, tratando de disminuir lo máximo posible el retraso mecánico interventricular y con Doppler tisular intentando disminuir el retraso entre el septo y la pared lateral y/o anterior y posterior del VI.

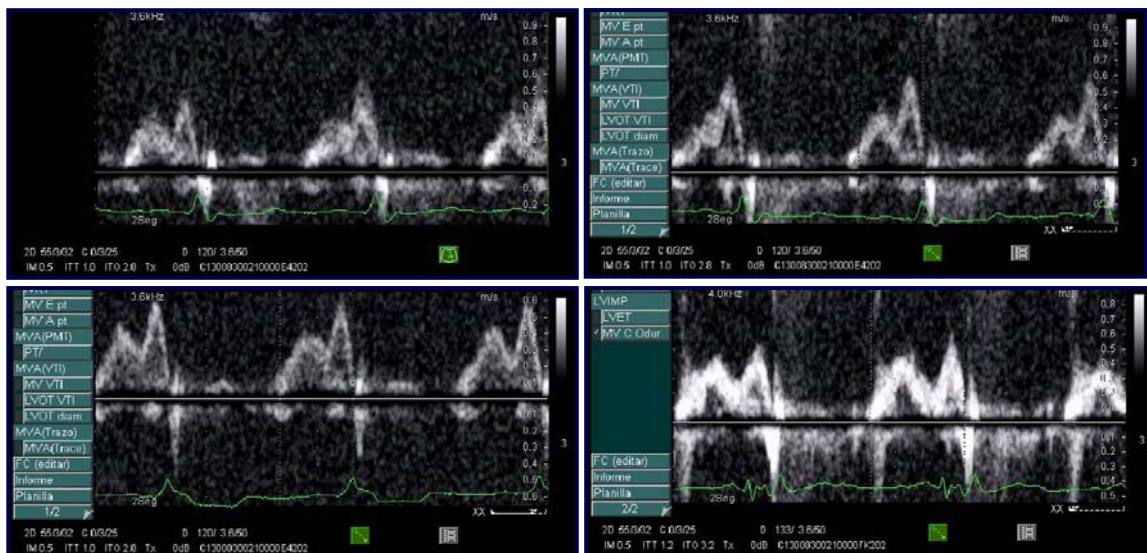


Figura 13. Optimización del intervalo AV. Intervalo AV que mejora en la medida de lo posible el llenado mitral, alargando la diástole y sin que la onda A ampute la eyección sistólica.

Una vez optimizado el dispositivo, y durante el mismo estudio ecocardiográfico, recogimos datos de función y de tamaño de ventrículo izquierdo, así como valoración de la severidad de la insuficiencia mitral, de la misma manera que se recogieron en la ecocardiografía basal, previa al implante.

3.4.- Seguimiento clínico y ecocardiográfico

Todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento clínico en las consultas externas de nuestro centro. De esta forma, cada uno de ellos se evaluó tras la implantación del dispositivo de resincronización a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente cada 6 meses. También fueron reevaluados aquellos enfermos que sufrían un empeoramiento clínico. No hemos incluido en el seguimiento a un enfermo que murió en el postoperatorio inmediato de la implantación del electrodo VI por toracotomía.

En cada visita, se les interrogaba sobre el grado funcional y se reajustaba el tratamiento médico. Además, se realizaba un nuevo estudio ecocardiográfico que recogía los datos de función y de morfología del VI, así como una valoración de la severidad de la insuficiencia mitral de igual manera que en el estudio basal. Además valoramos la asincronía mecánica en cada enfermo y en caso de cumplir criterios de disincronía se volvía a optimizar los intervalos AV y VV de igual manera que se había hecho tras el implante.

4.- DEFINICIÓN DE EVENTOS

Durante el seguimiento identificamos a aparición de eventos mayores, entendiendo por ello el ingreso por insuficiencia cardiaca, la muerte por cualquier causa y la inclusión en lista de trasplante cardiaco.

4.1.- Eventos mayores

Los eventos mayores se definieron de la siguiente forma:

- Muerte por insuficiencia cardiaca a aquella producida por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, es decir por fallo de bomba.
- Muerte cardiovascular a aquella de etiología cardíaca o vascular.
- Muerte no cardiovascular a aquella de etiología no relacionada con un evento cardiaco o vascular.
- Muerte súbita a aquella que acontece en menos de 1 hora desde el inicio de los síntomas.
- Ingreso por insuficiencia cardiaca: permanencia en el hospital debido al empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, con necesidad de tratamiento con diuréticos intravenosos y/o inotrópicos.

4.2.- Respondedores clínicos a la TRC

Identificamos a los pacientes respondedores clínicos a la TRC, como aquellos que presentaban una mejoría en su grado funcional, con ausencia de muerte por cualquier causa o trasplante cardiaco durante este período.

4.3.- Respondedores con respecto al remodelado cardiaco

Consideramos pacientes respondedores a la TRC en relación al remodelado cardiaco a aquellos enfermos que consiguen una mejoría del 5% en la fracción de eyección del VI y/o una disminución del volumen telediastólico del VI en un 10% durante el seguimiento.

5.- ANALISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico, introducimos los datos de cada paciente en bases de datos creadas para tal fin en el programa estadístico SPSS versión 12.0. Todos los datos cuantitativos se expresaron en medias \pm desviación típica. Los datos cualitativos se expresaron en números absolutos y en porcentajes. Las curvas de supervivencia libres de eventos fueron confeccionadas según el método de Kaplan- Meier. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.



RESULTADOS

1.-CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Durante el período comprendido entre Enero del 2004 a Febrero del 2008, un total de 80 pacientes con insuficiencia cardiaca grado funcional III-IV de la NYHA, con disfunción severa de VI y tratamiento médico óptimo, fueron tratados con terapia de resincronización cardiaca. En 38 (47%) enfermos se combinó con un desfibrilador automático implantable.

1.1- Características clínicas basales de la población de estudio

Las características clínicas basales de los pacientes tratados con TRC en nuestro estudio se recogen en la **tabla 8**. La media de edad era de 61 años (rango 18-76 años). El 71% de los enfermos tratados fueron hombres. En relación a los factores de riesgo cardiovascular, 32 (40%) presentaban hipertensión arterial, 30 (37%) eran diabéticos, 24 (30%) dislipémicos, y 19 (23%) referían historia de tabaquismo previo. En 42 (52%) pacientes la causa de la disfunción del VI fue la idiopática mientras que en 22 (27%) se identificó la etiología isquémica, al presentar antecedentes de infarto agudo de miocardio y/o documentarse enfermedad coronaria mediante la angiografía. Otras causas de insuficiencia cardiaca fueron las valvulopatías (11%) y la hipertensión arterial (4%).

Para la valoración de la clase funcional se utilizó la clasificación de la New York Heart Association. Todos los pacientes se encontraban en un estadio funcional avanzado (III-IV) con disnea a mínimos esfuerzos o en reposo.

Tabla 8: Características clínicas basales de los pacientes tratados con TRC

Edad (años)	61 (18-76)
Género	
Hombres	57 (71%)
Mujeres	23 (29%)
Factores de riesgo	
HTA	32 (40%)
Diabetes	30 (37%)
Dislipemia	24 (30%)
Tabaco	19 (23%)
Etiología	
Idiopática	42 (52%)
Isquémica	22 (27%)
Valvulopatía	9 (11%)
Hipertensiva	3 (4%)
Otras	4 (5%)
Clase funcional	
NYHA III	67(83%)
NYHA IV	13(17%)

1.2.- Tratamiento médico basal antes de la implantación del dispositivo

Todos los pacientes con indicación de implantación del dispositivo de resincronización presentaban un tratamiento médico completo para la insuficiencia cardiaca (**tabla 9**). El 94% de los enfermos estaban tratados con IECA y/o ARA II a las dosis máximas toleradas, el 87% de ellos tenían beta-bloqueantes en su tratamiento, en su mayoría carvedilol con una dosis media de 19 ± 12 mg al día. La digoxina fue utilizada en el 55% de los casos. El 65% de ellos tenían en su tratamiento una

combinación de diuréticos de asa y tiazídicos para el control de sus síntomas. Además el 81% estaban tratados con antialdosterónicos, bien espironolactona o eplerenona.

Tabla 9. Tratamiento médico basal

IECA/ARA-II	75 (94%)
Beta-bloqueantes	70 (87%)
Espirinolactona	64 (81%)
Digital	44 (55%)
2 o más diuréticos	52 (65%)

1.3.- Ritmo intrínseco y anchura QRS. Arritmias ventriculares

La anchura media del complejo QRS fue de 157 ± 29 mseg. Todos los enfermos presentaban un bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma de superficie. Asimismo, 15 (18%) enfermos se encontraban en fibrilación auricular permanente en el momento del implante, y en dos de ellos se practicó ablación con radiofrecuencia del nodo auriculo-ventricular previo a la implantación del marcapasos (**tabla 10**). Para ser diagnosticados de fibrilación auricular permanente deberían permanecer más de tres meses en fibrilación auricular y tener al menos un intento de restauración del ritmo sinusal con cardioversión eléctrica. La decisión de ser sometidos a ablación del nodo dependió del cardiólogo responsable en función del control de la frecuencia cardiaca con fármacos cronotropos negativos.

Además en 22 (27%) pacientes se documentaron arritmias ventriculares, 12 taquicardias ventriculares no sostenidas, y en 10 fibrilación ventricular o taquicardia

ventricular sostenida. En 7 (8%) de los pacientes se recogieron entre sus antecedentes personales algún episodio de muerte súbita recuperada (**tabla 10**).

Tabla 10. Anchura QRS, ritmo intrínseco y arritmias ventriculares

Anchura QRS	157±29 ms
Fibrilación auricular	15 (18%)
Arritmias ventriculares	22 (27%)
Muerte súbita	7 (8%)

1.4.- Datos ecocardiográficos basales de los pacientes tratados con TRC

Antes de la implantación del marcapasos de resincronización, realizamos un estudio de ecocardiográfico que incluía el análisis de la asincronía mecánica.

A.- Tamaño y función ventricular izquierda por ecocardiografía

En relación a los parámetros de función ventricular, la FEVI media fue de 23±7% y la DP/Dt, estimada en los pacientes con insuficiencia mitral, de 334±163mmHg/cm². Analizando el patrón de llenado ventricular en los 65 pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, 36 (55%) de los enfermos presentaban un patrón de déficit de distensibilidad, y 16 (24%) de déficit de relajación. Además, estudiamos los diámetros y volúmenes ventriculares izquierdos mediante ecocardiografía. Predominantemente, se tratan de pacientes con ventrículos izquierdos significativamente dilatados. De este modo, el diámetro diastólico medio fue de 74±9mm, el sistólico de 64±10mm, el volumen telediastólico de 292±75 ml y un volumen telesistólico de 217 ±80 ml. Sólo 6 (7%) pacientes presentaban una hipertrofia

ventricular, catalogada como leve (septo interventricular de 12 a 13 mm) en 3 de ellos y en el resto de moderada (septo interventricular de 13 a 16mm). Todos estos datos se recogen en la **tabla 11**.

Tabla 11: Tamaño y función ventricular izquierda

Fracción eyección VI (%)	23±7
Patrón de llenado	
Déficit relajación	16 (24%)
Déficit distensibilidad	36 (55%)
dp/dt (mmHg/seg)	334±163
Diámetro diastólico VI (mm)	74±9
Diámetro sistólico VI (mm)	64±10
Volumen telediastólico VI (ml)	292±75
Volumen telesistólico VI (ml)	217 ±80

B.- Valoración de asincronías mecánicas

Como parámetro de asincronía intraventricular, estudiamos con Doppler tisular la máxima diferencia entre los segmentos lateral, septal, anterior y posterior de VI que fue de 100±72 mseg. También para el análisis de la disincronía intraventricular en los pacientes no isquémicos, valoramos el índice de Pitzalis, obteniendo un valor medio de 195±136 mseg. Para el estudio de la asincronía entre el ventrículo izquierdo y derecho, analizamos con Doppler pulsado, el retraso mecánico interventricular, como la diferencia entre el tiempo pre-eyectivo aórtico y pulmonar. El pre-eyectivo aórtico fue de 160±39 mseg, y el retraso mecánico interventricular de 52±31 mseg. Todos los datos de asincronía se recogen en la **tabla 12**. Todos los parámetros estaban por encima

de los valores considerados como normales¹⁰⁷, por lo que se trata de un grupo de enfermos con clara asincronía mecánica.

Tabla 12: Asincronía mecánica por ecocardiografía

Pitzalis (mseg)	195±136
Pre-eyectivo aórtico (mseg)	160±39
Retraso mecánico VV (mseg)	52±31
Máx. diferencia entre segmentos (mseg)	100±72

C.- Grado de insuficiencia mitral basal

La insuficiencia mitral está considerada como un predictor clínico de falta de respuesta a la TRC. Estudiamos mediante ecocardiografía la presencia y severidad de la misma. De los 80 pacientes tratados con TRC de nuestra serie, 16 (20%) presentaban insuficiencia mitral severa, 6 (7%) pacientes moderada y 30 (37%) leve. El área por planimetría del jet regurgitante en todos los enfermos fue de 8.2±6.2 cm² (**tabla 13**).

Tabla 13: Grado de severidad de la insuficiencia mitral basal

IM severa	16 (20%)
IM moderada	6 (7%)
IM leve	30 (37%)
Área color jet regurgitante (cm ²)	8.2±6.2

2.- IMPLANTE DEL DISPOSITIVO DE RESINCRONIZACIÓN

2.1.- Técnica del implante, localización y modo de estimulación

En los 80 pacientes se intentó implantar el electrodo ventricular izquierdo a través del sistema venoso coronario, en su mayoría por vía subclavia izquierda bajo anestesia local y sedación. En 3 (4%) se fracasó por imposibilidad de sondaje del seno coronario, por lo que se utilizó la vía epicárdica mediante toracotomía. Así, la tasa de éxito primario del implante se sitúa en el 96%.

En 77 pacientes se colocó el electrodo por vía endovenosa, con buenos umbrales de estimulación en primera intención. Así, el electrodo ventricular izquierdo se implantó en 40 (52%) en la vena lateral, 27 (35%) en la vena posterior lateral, 5 (6.5%) en la vena cardíaca media, y 5(6.5%) en la vena interventricular anterior. Estas últimas localizaciones se eligieron por escaso desarrollo de las venas laterales o por incapacidad de estabilización en alguna de ellas.

Un total de 65 dispositivos fueron tricamerales y se programaron en modo DDD. En los 15 pacientes en fibrilación auricular se implantó un sistema bicameral con programación en VVIR. Todos los datos de la implantación del marcapasos de resincronización se recogen en la **tabla 14**.

Tabla 14: Implantación del dispositivo de resincronización

Endovenoso	77 (97%)
Localización electrodo	
Vena lateral	40 (52%)
Vena posterolateral	27 (35%)
Otras	10 (13%)
Modo	
DDD	65 (82%)
VVIR	15 (18%)
DAI	38 (47%)

2.2.- Marcapasos-Desfibrilador implantable

Se implantaron 42 marcapasos de resincronización y 38 marcapasos con función de desfibrilación. La indicación se estableció por presentar antecedentes de taquicardia ventricular monomórfica sostenida o no clínicamente documentada, antecedentes de muerte súbita recuperada o si presentaban antecedentes de infarto agudo de miocardio (indicación MADIT- II).

2.3.- Optimización del dispositivo de resincronización

Tras la implantación y durante el mismo ingreso, se optimizaron los intervalos AV y VV con la ayuda de la ecocardiografía, según el método descrito en el apartado de pacientes y métodos, con el fin de obtener un óptimo llenado ventricular y la menor asincronía interventricular posible. Se programó el tiempo AV con una media de 106 ± 21 msec y el tiempo VV adelantando, igualando o retrasando la estimulación del VI sobre el VD. Así, en el 72% de los pacientes se adelantó la estimulación del VI

frente al VD, en un 6% se adelantó la estimulación del derecho frente al izquierdo, y en un 20% se igualó la estimulación de ambos ventrículos. Sólo en un caso se mantuvo la estimulación del VI de manera aislada.

2.4.- Complicaciones relacionadas con el implante del dispositivo

Una vez superada la curva de aprendizaje, el implante del dispositivo de resincronización es una técnica relativamente segura, pero que no está exenta de complicaciones (**tabla 15**). Así, en el postoperatorio inmediato hubo un hemotórax que requirió drenaje quirúrgico, un hematoma de la bolsa, un taponamiento cardiaco resuelto con pericardiocentesis, una disección del seno coronario, y una muerte tras la implantación de un electrodo epicárdico en un paciente en insuficiencia cardiaca grado IV dependiente de inotrópicos.

Por otro lado, en 5 (6%) casos hubo estimulación diafragmática que se corrigió modificando los parámetros de estimulación del dispositivo.

Durante el primer año, hubo 9 descolocaciones del electrodo del seno coronario, al comprobar un aumento en los umbrales de estimulación del electrodo ventricular izquierdo y al comparar las radiografías de tórax con las inmediatas al implante. En 3 de estos casos se consiguió la recolocación por vía endovenosa, y en 6 fue necesaria la implantación epicárdica. Así, el número de electrodos del VI implantados por toracotomía fueron 9, 3 por fallo primario de implante y 6 por descolocación.

Durante el seguimiento se produjo una infección del electrodo del ventrículo derecho que se resolvió con tratamiento antibiótico. Todas las complicaciones de nuestra serie se recogen en la **tabla 15**.

Tabla 15: Complicaciones en la implantación

Inmediatas	
Estimulación diafragmática	5 (6%)
Hemotórax	1 (1.2%)
Hematoma bolsa	1 (1.2%)
Taponamiento	1 (1.2%)
Diseción del seno coronario	1 (1.2%)
Muerte	1 (1.2%)
Tardias	
Descolocaciones (1º año)	9 (11%)
Epicárdicos totales	9 (11%)
Infección electrodo VD	1 (1.2%)

3.- SEGUIMIENTO CLINICO

A 80 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, fracción de eyección del $VI \leq 35\%$ y con bloqueo de rama izquierda se les implantó un dispositivo de resincronización. Hubo una pérdida en el seguimiento que correspondió al paciente que murió en el postoperatorio inmediato del implante epicárdico. Se realizó un seguimiento medio de 19 ± 14 meses.

3.1.- Respuesta del grado funcional a la TRC

Al final del período de estudio, hubo una mejoría significativa del grado funcional de nuestros pacientes (**figura 14**). Basalmente todos los enfermos se encontraban en un nivel funcional avanzado, 67 (83%) en grado III y 13 (17%) en

grado IV de la NYHA. Tras 19 ± 14 meses de tratamiento con la terapia de resincronización, 6 (7%) permanecían en grado funcional IV, 10 (12%) en grado III, 46 (58%) en grado II, y 17 (21%) habían mejorado hasta encontrarse en grado I. Así, 69 enfermos mejoran su grado funcional y ninguno de ellos empeora.

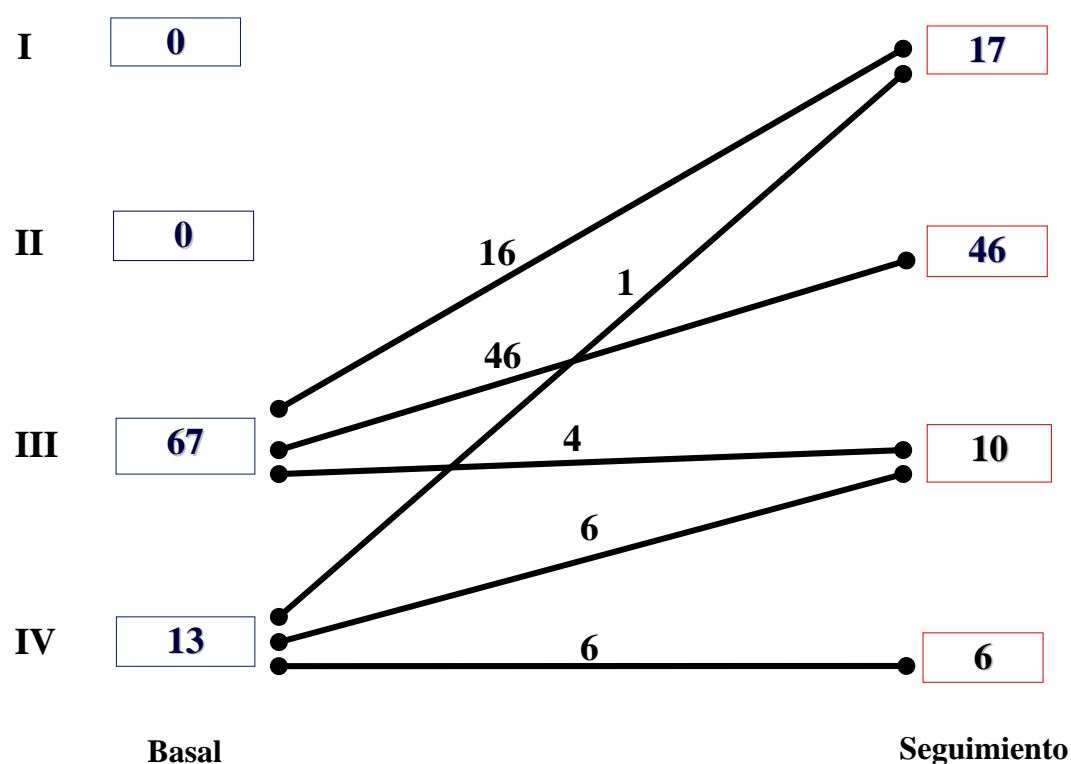


Figura 14. Grado funcional. Diagrama que representa la evolución del grado funcional de los pacientes de nuestra serie.

3.2.- Eventos mayores en el seguimiento.

Realizamos un seguimiento medio de 19 ± 14 meses. Durante este período identificamos como eventos mayores a la muerte por todas las causas, el trasplante cardiaco y el ingreso por insuficiencia cardiaca con necesidad de diuréticos intravenosos y/o inotrópicos.

A.- Muerte por todas las causas

Durante el período de estudio, 12 (15%) enfermos fallecieron. Entre las causas de la muerte identificamos: 3 muertes súbitas en pacientes que no tenían desfibrilador automático implantable, 4 fallecimientos por insuficiencia cardíaca progresiva, 2 por neoplasias malignas, una enferma por cáncer de mama y otro por cáncer de pulmón, 2 pacientes murieron por isquemia arterial aguda y por último hubo una muerte por shock séptico causado por una neumonía.

B.- Trasplante cardiaco

En relación al trasplante cardíaco, 4 (5%) de nuestros enfermos se trasplantaron tras ser sometidos a la TRC por permanecer en grado funcional IV a pesar del dispositivo de resincronización. Dos enfermos fallecieron en el post-trasplante inmediato por fracaso primario del injerto, a los 15 y 28 meses postimplante del dispositivo.

C.- Ingresos hospitalarios

Durante el seguimiento, 15 (18%) enfermos fueron internados por insuficiencia cardíaca descompensada que requirió tratamiento diurético intravenoso y/o inotrópicos intravenosos. Otros motivos de ingreso fueron, 2 pacientes por arritmias ventriculares, uno de ellos sin desfibrilador implantable, 2 enfermos ingresaron por infección respiratoria, y otro por un hipotiroidismo severo.

Si analizamos los resultados al seguimiento, **la supervivencia global y libre de eventos mayores a los 21 meses sería de 87% y 71% respectivamente (figura 15).**

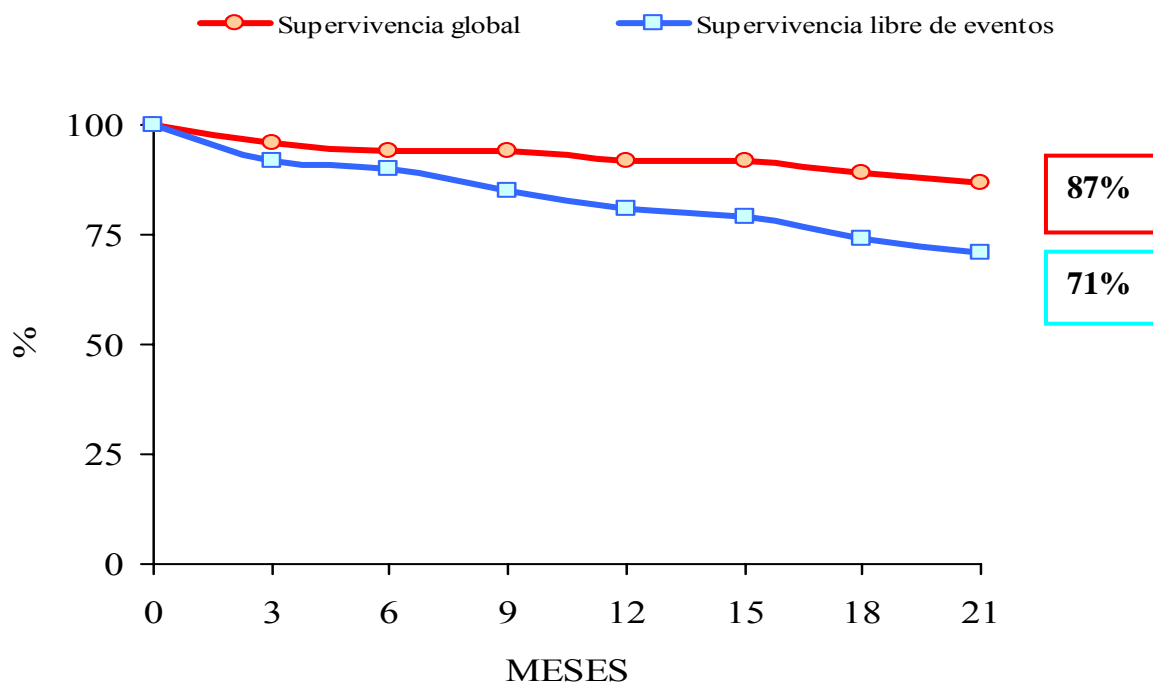


Figura 15. Curvas de supervivencia global y libre de eventos a los 21 meses

4.- SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO

Todos los enfermos incluidos en nuestro estudio fueron estudiados mediante ecocardiografía a los 3, 6, 12 meses y posteriormente semestralmente o antes en el caso de empeoramiento o ingreso hospitalario.

Como se comentó en el apartado de pacientes y métodos, definimos respondedor al remodelado a aquel paciente que al final del seguimiento ha aumentado la FEVI en 5% y/o disminuido el volumen telesistólico del VI en un 10%. De este modo, en nuestra

serie hemos identificado a 46 (58%) que han respondido favorablemente con un remodelado ventricular inverso.

4.1.- Parámetros de función y tamaño ventricular

Tras un seguimiento medio de 19 ± 14 meses, observamos una mejoría estadísticamente significativa de los parámetros de función, así como del tamaño ventricular (figuras 16 y 17).

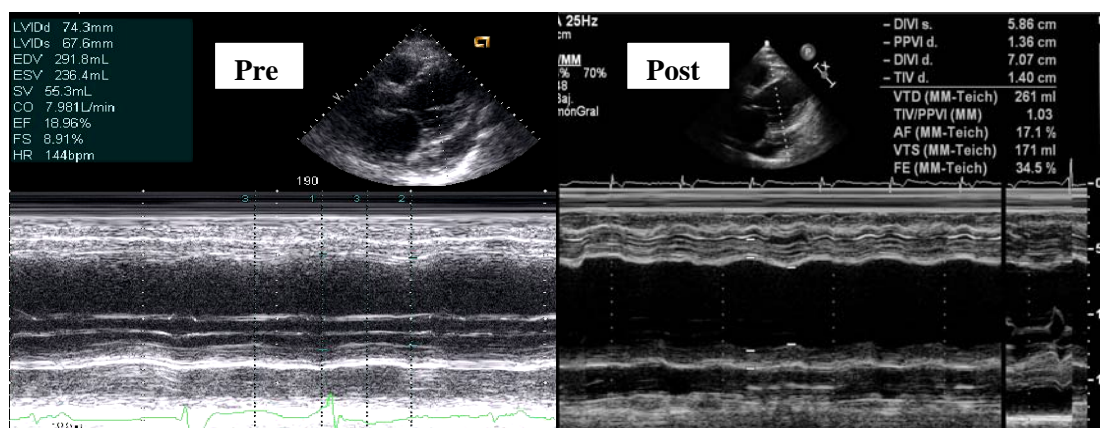


Figura 16: Tamaño y función ventricular antes y después de la TRC se observa una mejoría del tamaño y función ventricular mediante Teicholz después de la TRC en una imagen en paraesternal eje largo.

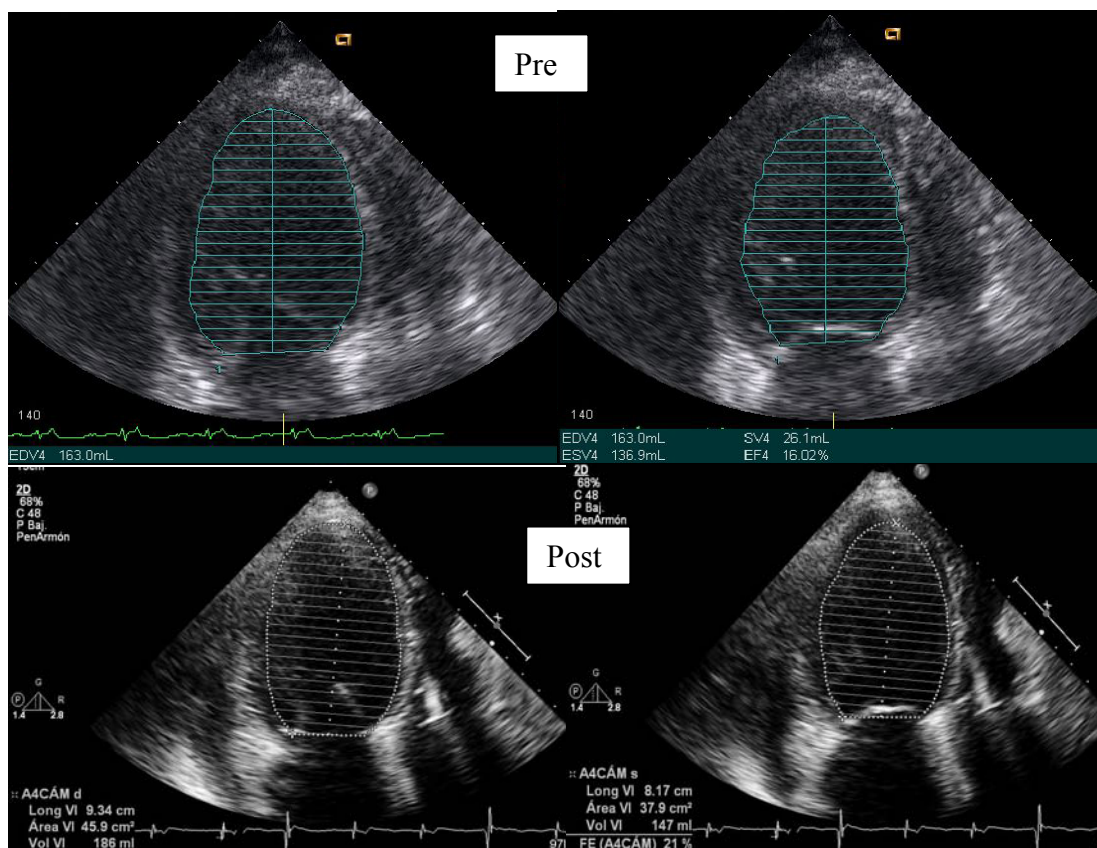


Figura 17: Tamaño y función ventricular izquierda antes y después de la TRC: se observa una mejoría del tamaño y función ventricular izquierda mediante Simpson biplanar en apical 4-cámaras.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por Simpson biplanar mejoró de $23\% \pm 7$ a $35\% \pm 14$, $p < 0,001$, y la dp/dt de 334 ± 163 a 617 ± 246 mmHg/seg, $p < 0,001$. Además, el ventrículo izquierdo se redujó de tamaño al final del seguimiento. Así el diámetro diastólico pasó de 74 ± 9 mm a 69 ± 12 mm, $p < 0,001$, el diámetro sistólico 64 ± 10 mm a 58 ± 14 mm, $p < 0,001$, el volumen telediastólico de 292 ± 75 ml a 250 ± 96 , $p = 0.09$ y el telesistólico de 217 ± 80 ml a 187 ± 92 , $p < 0,001$ (tabla 16).

Tabla 16: Seguimiento ecocardiográfico tamaño-función VI e insuficiencia mitral.

	Basal	Seguimiento	p
DTDVI (mm)	74±9	69±12	< 0,001
DTSVI (mm)	64±10	58±14	< 0,001
VTDVI (ml)	292±75	250±96	=0.09
VTSVI (ml)	217 ± 80	187±92	<0,001
FE (%)	23±7	35 ± 14	< 0,001
dP/dT (mmHg)	334±163	617±246	<0,001
Área color IM (cm²)	8.2±6.2	5.2±4.9	<0.001

DTDVI: diámetro telediastólico VI. DTSVI: diámetro telesistólico VI. VTDVI: volumen telediastólico VI. VTSVI: volumen telesistólico VI. FE: fracción de eyección VI

4.2.- Evolución de la insuficiencia mitral en el seguimiento

Con respecto al efecto de la TRC sobre la insuficiencia mitral, observamos como se produce una mejoría significativa. Se reduce el área color del jet regurgitante de 8.2±6.2 a 5.2±4.9 cm², siendo esta diferencia significativa (**tabla 16**). Basalmente, 16 enfermos presentaban ecocardiográficamente una insuficiencia mitral significativa. Tras el seguimiento, sólo 5 (6%) tenían una insuficiencia mitral severa, 4 (5%) enfermos moderada y 14 (17%) leve.

4.3.- Parámetros de asincronía mecánica por ecocardiografía.

En cada estudio ecocardiográfico del seguimiento, además de valorar los parámetros de función y tamaño ventricular, realizamos un estudio de valoración de asincronía mecánica para comprobar que el paciente se mantenía resincronizado y optimizado. En caso contrario, volvíamos a ajustar los intervalos AV y VV tal y como hemos descrito en el apartado de pacientes y métodos.

En el seguimiento, encontramos diferencias significativas entre los parámetros de asincronía medidos en el estudio basal y los del seguimiento. Así, la máxima diferencia entre segmentos medida con DTI pulsado pasó de 100 ± 72 mseg a 38 ± 30 mseg, el Pitzalis de 195 ± 136 mseg a 74 ± 47 mseg, el tiempo pre-eyectivo aórtico de 160 ± 39 a 120 ± 35 mseg y el retraso mecánico interventricular de 52 ± 31 a 20 ± 18 mseg.

Tabla 17: Parámetros de asincronía mecánica. Respuesta en el seguimiento.

	Basal	Seguimiento	P
Máxima diferencia (mseg)	100 ± 72	38 ± 30	<0.05
Pitzalis (mseg)	195 ± 136	74 ± 47	<0.05
Pre-eyectivo Ao (mseg)	160 ± 39	120 ± 35	<0.05
RMIV (mseg)	52 ± 31	20 ± 18	<0.05

RMIV: retraso mecánico interventricular

5.- RESPONDEDORES CLINICOS FRENTE A LOS NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Tras un seguimiento medio de 19 ± 14 meses, pudimos considerar a 61 (77%) pacientes respondedores clínicos, por presentar mejoría del grado funcional, ausencia de muerte y trasplante durante el seguimiento. Analizamos las características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas, así como la técnica y tipo de dispositivo implantado en los respondedores clínicos comparándolo con los no respondedores a la TRC. Por otro lado analizamos la respuesta del remodelado cardiaco de ambos grupos de pacientes.

5.1.- Características clínicas basales de los respondedores clínicos

Analizando las características clínicas de los pacientes respondedores clínicos a la terapia no encontramos diferencias significativas con respecto a los no respondedores a la misma (**tabla 18**). Así, la media de edad oscila en torno a 60 años, la mayoría de los enfermos tratados fueron hombres y ambos grupos presentaban un tratamiento médico óptimo antes de la implantación del dispositivo. Cincuenta y ocho (95%) enfermos fueron tratados con IECA y/o ARA-II en el grupo de respondedores frente a 17 (94%) en el de no respondedores, el 88% de los enfermos recibieron beta-bloqueantes en ambos grupos, y a 48 (78%) de los respondedores se les indicó espironolactona o eplerenona frente a 16 (88%) en el otro grupo, $p>0,05$. Tampoco encontramos diferencias significativas en el porcentaje de enfermos que recibían 2 o más diuréticos, 39 (64%) en el respondedor frente a 12 (66%) en el grupo de no respondedores, $p>0,05$.

La etiología isquémica se ha identificado en algunos estudios como predictor de falta de respuesta a la TRC. En nuestro trabajo existe una misma proporción de isquémicos en el grupo de respondedores y en el de no respondedores. En el 24% de los pacientes respondedores clínicos la causa de la disfunción del VI fue isquémica frente al 38% de los no respondedores ($p\geq 0,05$).

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la anchura media del QRS (158 ± 30 mseg en el grupo respondedor frente a 153 ± 26 mseg del otro grupo, $p\geq 0,05$) ni en el porcentaje de pacientes en fibrilación auricular persistente (9 (14%) en el grupo respondedor frente a 5 (27%) del otro grupo, $p\geq 0,05$).

Tabla 18. Características clínicas de los pacientes respondedores clínicos a frente a los no respondedores a la terapia de resincronización

	Respondedor clínico n=61	No respondedor clínico n=18	p
Edad	61±10	60±13	ns
Sexo masculino	44 (72%)	12 (66%)	ns
Tratamiento basal			
Beta-bloqueantes	54 (88%)	16 (88%)	ns
IECA y/o ARA II	58 (95%)	17 (94%)	ns
Espirinolactona/eplerenona	48 (78%)	16 (88%)	ns
2 o más diuréticos	39 (64%)	12 (66%)	ns
Etiología isquémica	15 (24%)	7 (38%)	ns
Anchura QRS (mseg)	158±30	153±26	ns
Fibrilación auricular	9 (14%)	5 (27%)	ns

5.2.- Datos ecocardiográficos basales de los respondedores clínicos

Analizamos los parámetros basales ecocardiográficos, de tamaño y función ventricular, así como de severidad de la insuficiencia mitral y asincronia mecánica de los pacientes respondedores clínicos a la TRC, comparándolos con los no respondedores. En dicho análisis no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**tabla 19**).

Tanto los pacientes respondedores como los no respondedores presentaban VI sensiblemente dilatados (VTD 288±88 ml en respondedores frente a VTD 309±53 ml de no respondedores y VTS 213±87 ml frente a VTS 233±40 ml, respectivamente, $p \geq 0,05$) y con una FEVI severamente deprimida (FEVI 23±7% en los respondedores frente a

FEVI $22\pm 7\%$ de los no respondedores, $p\geq 0,05$). Además, en ambos grupos existía un porcentaje similar de pacientes con insuficiencia mitral severa (11(18%) en los respondedores clínicos frente a 5 (27%) en los no respondedores, $p\geq 0,05$).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de asincronía mecánica valorados por ecocardiografía. El grupo de respondedores presentaban un índice de Pitzalis de 195 ± 102 mseg, un RMI 54 ± 25 mseg y una máxima diferencia entre segmentos retrasados medida por DTI de 107 ± 65 mseg frente al grupo de no respondedores clínicos que presentaban un Pitzalis de 202 ± 128 mseg, un RMIV de 50 ± 42 mseg, y una máxima diferencia entre segmentos retrasados medida por DTI de 89 ± 76 mseg.

Tabla 19. Parámetros ecocardiográficos basales. Diferencias entre respondedores y no respondedores clínicos.

	Respondedor clínico n=61	No respondedor clínico n=18	p
FEVI (%)	23±7	22±7	ns
DTDVI (mm)	73±10	77±6	ns
DTSVI (mm)	63±12	68±8	ns
VTDVI (ml)	288±88	309±53	ns
VTSVI (ml)	213±87	233±40	ns
IM severa	11 (18%)	5 (27%)	ns
Pitzalis (mseg)	195±102	202±128	ns
Máx.dif.segm. (mseg)	107±65	89±76	ns
Pre-eyectivo aórtico(mseg)	162±38	153±45	ns
RMIV (mseg)	54±45	50±42	ns

FEVI: fracción de eycción VI. DTDVI: diámetro telediastólico VI. DTSVI: diámetro telesistólico VI. VTDVI: volumen telediastólico VI. VTSVI: volumen telesistólico VI. Máx dif segm: máxima diferencia entre segmentos medido con DTI. RMI: retraso mecánico interventricular.

5.3.- Diferencias en el dispositivo y la técnica de implante de los respondedores clínicos frente a los no respondedores

Comparamos la proporción de pacientes con marcapasos de resincronización y función de desfibrilador entre los respondedores clínicos y los no respondedores a la terapia sin encontrar diferencias significativas. Así, a 28 (46%) pacientes de los respondedores se les implantó marcapasos con desfibrilador frente a 9 (50%) de los no respondedores.

Analizamos en nuestra serie si la localización final del electrodo influyó en la respuesta o no a la terapia. De este modo, al final del seguimiento en el grupo de respondedores la distribución de la localización del electrodo VI fue la siguiente: 33 (54%) casos en la vena lateral, 20 (33%) en la posterolateral, 5 (8%) epicárdicos, y 3 (5%) en la vena cardíaca media o anterolateral. En el grupo de no respondedores la localización más frecuente fue la posterolateral con 6 (33%) casos, seguida de la lateral en 5 (28%). El electrodo epicárdico fue implantado en este grupo en 3 (16%) pacientes, y en los 4 (23%) restantes fueron otras localizaciones como la vena cardíaca media o anterolateral. En el análisis estadístico no encontramos diferencias significativas en la distribución de la localización del electrodo entre ambos grupos.

También analizamos si existían diferencias en la respuesta clínica en función si el electrodo finalmente se había implantado en la vena lateral o posterolateral izquierda frente a las otras localizaciones que se consideraban menos óptimas para la resincronización. El electrodo de VI se implantó en la vena lateral o posterolateral izquierda en 55 (90%) en los pacientes respondedores clínicos frente a 11 (61%) del grupo no respondedor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Todos los datos relacionados con la técnica de implante y dispositivo se recogen en la **tabla 20**.

Tabla 20. Técnica de implante y tipo de dispositivo en los respondedores y no respondedores clínicos

	Respondedor clínico No respondedor clínico		p
	n=61	n=18	
DAI	28 (46%)	9 (50%)	ns
Localización final electrodo			
Lateral	33 (54%)	5 (28%)	ns
Posterolateral	20 (33%)	6 (33%)	ns
Epicárdicos	5 (8%)	3 (16%)	ns
Anterolateral	3 (5%)	4 (23%)	ns
Vena lateral o posterolateral	53 (87%)	11 (61%)	<0,05

5.4.- Remodelado ventricular izquierdo en los pacientes respondedores clínicos frente a los no respondedores

La terapia de resincronización cardíaca ha demostrado mejorar parámetros hemodinámicos como la presión capilar pulmonar, presión telediastólica VI y la presión sistólica pulmonar y así producir una mejoría en el remodelado cardíaco¹⁰⁸. Como comentamos en el apartado de pacientes y métodos, en nuestro estudio definimos respondedor al remodelado a aquel paciente que al final del seguimiento ha aumentado la FEVI en 5% y/o ha disminuido el volumen telesistólico del VI en un 10%. De este modo, en nuestra serie identificamos a 46 (58%) pacientes respondedores con un remodelado ventricular inverso favorable. Esta respuesta en el remodelado ventricular se traduce en una respuesta clínica ya que 44 (95%) de estos respondedores son también respondedores clínicos a la TRC.

Por otro lado, entre los 61 respondedores clínicos a la TRC, 44 (72%) presentan un remodelado ventricular favorable frente a 17 (27%) que no lo presentan, y entre los 18 no respondedores sólo 2 (11%) pacientes tienen un remodelado ventricular izquierdo favorable, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

6.- INFLUENCIA DEL GRADO DE INSUFICIENCIA MITRAL EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA.

En nuestro estudio comparamos la evolución clínica y ecocardiográfica de los pacientes sometidos a TRC en nuestro centro, en función de la severidad de la insuficiencia mitral. El 20% de los enfermos (16 pacientes) de nuestra serie que fueron tratados con TRC presentaban una regurgitación significativa.

6.1.- Características basales del grupo de insuficiencia mitral severa sometido a terapia de resincronización

Analizamos las características clínicas y electrocardiográficas basales de los enfermos con insuficiencia mitral severa y no encontramos diferencias significativas con el resto (**tabla 21**). En ambos grupos, hubo más hombres tratados, la edad media oscilaba en 60 años y la causa más frecuente de la insuficiencia cardíaca fue la idiopática seguida de la isquémica. Todos los enfermos tenían un tratamiento médico optimizado con un porcentaje similar de beta-bloqueantes, IECA-ARA II, digoxina y diuréticos ahorradores de potasio. Por otro lado, la anchura media del QRS en ambos grupos de pacientes estaba en torno 150 mseg y no encontramos diferencias significativas en el porcentaje de enfermos en fibrilación auricular.

Tabla 21: Características clínicas y electrocardiográficas basales en función de la severidad de la insuficiencia mitral.

	IM significativa n=16	IM no significativa n=64	P
Edad	62±7	60±11	ns
Hombre	12(75%)	45(70%)	ns
Cardiopatía			ns
Idiopática	11(68%)	31(48%)	
Isquémica	2 (12%)	20 (31%)	
Valvulopatía	2 (12%)	7 (11%)	
Otras	1 (6%)	2 (3%)	
QRS (mseg)	154±26	157±30	ns
FA permanente	3 (18%)	12 (18%)	ns
Tratamiento			
IECA/ARAII	15 (93%)	62 (96%)	ns
B-bloqueante	12 (75%)	59 (92%)	ns
Espirinolactona	15 (93%)	57 (89%)	ns
Digital	12 (75%)	43 (67%)	ns

6.2.- Datos ecocardiográficos basales de los pacientes con insuficiencia mitral severa

En el estudio ecocardiográfico realizado antes de la implantación del dispositivo, observamos que el grupo de pacientes con IM severa presentaban un tamaño ventricular mayor, tal y como cabría de esperar por la patología que presentan. El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue de 81±9mm en los pacientes con IM significativa frente a 71±8mm en el de no significativa ($p<0,05$) y el diámetro sistólico de ventrículo izquierdo de 72±9mm y 62±9mm ($p<0,05$), respectivamente. El volumen

telesistólico del VI fue de 302 ± 96 ml en el grupo de IM severa mientras que en el resto de pacientes es de 210 ± 79 ml ($p<0,05$). No encontramos diferencias significativas en el volumen telediastólico del VI. Entre los pacientes que IM severa era de 334 ± 111 ml frente a 284 ± 67 ml en el grupo de no severa ($p>0,05$). Tampoco observamos diferencias en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo ($22\pm 7\%$ IM severa frente a $23\pm 7\%$ IM no severa, $p>0,05$) ni en los parámetros de asincronia mecánica determinados en el estudio ecocardiográfico. Los datos del estudio ecocardiográfico basal se recogen en la **tabla 22**.

Tabla 22: Características ecocardiográficas basales en función de la severidad de la insuficiencia mitral.

	IM significativa n=16	IM no significativa n=64	P
FEVI (%)	22±7	23±7	ns
DdVI (mm)	81±9	71±8	<0,05
DsVI (mm)	72±9	62±8	<0,05
VTDVI (ml)	334±111	284±67	ns
VTSVI (ml)	302±96	210±79	<0,05
dp/dt (mmHg/seg)	238±141	376±146	ns
Pitzalis (mseg)	271±269	185±98	ns
Pre-eyect Ao (mseg)	167±38	158±39	ns
RMIV (mseg)	59±23	50±34	ns
Max dif segm. (mseg)	112±90	102±71	ns

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. DdVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo. DsVI: diámetro sistólico de ventrículo izquierdo. VTDVI: volumen telediastólico VI. VTSVI: volumen telesistólico VI. Pre-eyect Ao: tiempo pre-eyectivo aórtico. RMIV: retraso mecánico interventricular. Max dif segm: máxima diferencia del DTI entre segmentos retrasados.

6.3.- Seguimiento clínico en el grupo de insuficiencia mitral severa

Durante el seguimiento clínico llevado a cabo de estos enfermos identificamos a los respondedores clínicos a la TRC, definidos por mejoría del grado funcional, ausencia de muerte y trasplante durante el seguimiento. Encontramos un porcentaje de respondedores clínicos al tratamiento similar en ambos grupos (**tabla 23**). En los pacientes con IM significativa tuvimos 11 (68%), mientras que en el otro grupo identificamos a 50 (79%) respondedores ($p>0.05$). Además, hubo una incidencia similar de eventos mayores durante el período de seguimiento. En los pacientes con IM significativa hubo 5 (31%) muertes, 1 (6%) trasplante cardíaco y 4 (25%) ingresos por

insuficiencia cardiaca. De igual forma, entre los pacientes con IM no significativa hubo 10 (15%) muertes, 3 (4%) trasplantes cardiacos y 11 (17%) ingresos por insuficiencia cardíaca.

Tabla 23. Respuesta clínica de los pacientes con insuficiencia mitral severa

	IM significativa n=16	IM no significativa n=63	p
Respond. Clínico	11(68%)	50 (79%)	ns
Eventos mayores			
Muerte	5(31%)	10(15%)	ns
Ingreso ICC	4(25%)	11(17%)	ns
Trasplante	1(6%)	3 (4%)	ns

6.4.- Remodelado ventricular en los pacientes con insuficiencia mitral severa

Estudiamos el remodelado ventricular inverso mediante ecocardiografía en ambos grupos. Aunque encontramos una tendencia a que el grupo de pacientes con IM severa tuvieran un menor incremento de la FEVI y menor tendencia a disminuir el volumen telediastólico y telesistólico del VI, no llegamos a encontrar diferencias significativas, quizás por el pequeño tamaño muestral. Presentaron un incremento de la fracción de eyección del VI en el grupo de IM significativa del $5\pm 7\%$ frente a $12\pm 13\%$ en IM no significativa ($p\geq 0,05$), una reducción del volumen telediastólico del VI de 30 ± 65 ml en la IM significativa frente a 44 ± 88 ml del grupo de IM no severa ($p\geq 0.05$), así como una reducción del volumen telesistólico del VI de 28 ± 62 ml en la IM severa

frente a 48 ± 96 ml del IM no severa ($p\geq 0,05$). Todos los datos del seguimiento ecocardiográfico se recogen en la **tabla 24**.

Tabla 24: Resultados del seguimiento ecocardiográfico en función de la severidad de la insuficiencia mitral.

	IM significativa n=16	IM no significativa n=63	P
Incremento FEVI (%)	5.5±7.1	12±13	ns
Descenso VTDVI (ml)	30±65	44±88	ns
Descenso VTSVI (ml)	28±62	48±96	ns

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

7- INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN.

La etiología de la cardiopatía subyacente del paciente se ha postulado como un posible marcador de mala evolución a la TRC, de manera que sigue siendo controvertido si la etiología isquémica es un predictor de falta de respuesta. De este modo, analizamos en nuestra población de pacientes tratados con TRC si hay diferencias en la respuesta clínica y en el grado de remodelado ventricular en función de la etiología de la cardiopatía subyacente.

Clasificando a los pacientes según la etiología de su cardiopatía, 22 (27%) tenían una miocardiopatía de origen isquémico y 42 (53%) no isquémico.

7.1.- Características clínicas de los pacientes en función de la etiología isquémica

Con respecto a las características clínicas basales (**tabla 25**) de los pacientes en función de la etiología isquémica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, a excepción que, en el grupo de pacientes isquémicos existía una mayor proporción de hombres y un mayor porcentaje de pacientes tratados con aspirina. Un 20% de los pacientes no isquémicos se encontraban en fibrilación auricular persistente frente al 13% del otro grupo ($p \geq 0,05$). La anchura media del QRS fue similar para ambos.

Tabla 25: Características clínicas y electrocardiográficas basales en función de la etiología isquémica de la cardiopatía

	Isquémicos n=22	No Isquémicos n=58	p
Edad (años)	64±7	59±11	ns
Varones	20 (90%)	37 (88%)	<0,05
Factores de riesgo			
HTA	12 (54%)	20 (35%)	ns
Diabetes mellitus	11(50%)	19(33%)	ns
Dislipemia	10 (45%)	14 (24%)	ns
Tabaco	9(41%)	10(17%)	ns
Tratamiento			
IECA y/o ARAII	20 (91%)	55 (95%)	ns
B-bloqueantes	22 (100%)	48(83%)	ns
Espirinolactona/eplerenona	17 (77%)	47 (81%)	ns
2 o más diuréticos	13 (59%)	39 (67%)	ns
AAS	22 (100%)	25 (43%)	<0.05
Fibrilacion auricular	3 (13%)	12 (20%)	ns
Anchura QRS (mseg)	165±27	153±29	ns

7.2.- Características ecocardiográficas basales en función de la etiología isquémica

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grado de disfunción sistólica, tamaño ventricular, parámetros de asincronía mecánica valorados por el estudio ecocardiográfico. La proporción de pacientes con insuficiencia mitral significativa es del 9% en los isquémicos frente al 24% de los no isquémicos ($p>0,05$). Todos los datos ecocardiográficos se recogen en la tabla 26.

Tabla 26: Características ecocardiográficas basales en función de la etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca.

	Iquémicos n=22	No isquémicos n=58	p
FEVI (%)	22 ±7	23 ±7	ns
DDVI(mm)	74±9	73±9	ns
DSVI (mm)	66±10	64±9	ns
VTDVI (ml)	319±71	290±84	ns
VTSVI (ml)	259±92	221±89	ns
RMIV (mseg)	44±26	55±34	ns
Pre-eyect Ao (mseg)	150±32	164±41	ns
Máx dif segm (mseg)	117±93	100±69	ns
IM severa	2 (9%)	14 (24%)	ns

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo. DSVI: diámetro sistólico de ventrículo izquierdo. RMIV: retraso mecánico interventricular. Pre-eyect Ao: tiempo pre-eyectivo aórtico. Max dif segm: máxima diferencia del DTI entre segmentos retrasados.

7.3.- Seguimiento clínico de los pacientes en función de la etiología isquémica

Al analizar la respuesta clínica a la TRC en los dos grupos de pacientes divididos según la etiología de la cardiopatía subyacente, no encontramos diferencias significativas (**tabla 27**). Tras 19 ± 14 meses de seguimiento medio tras el implante, 15 (68%) pacientes del grupo de isquémicos fueron respondedores clínicos frente a los 46 (79%).

Tampoco encontramos diferencias en relación a los eventos mayores durante el seguimiento. Así en el grupo de isquémicos, 4 (18%) pacientes murieron, 6 (27%) ingresaron por insuficiencia cardiaca requiriendo tratamiento con diurético intravenoso y ninguno tuvo que ser incluido en lista de trasplante. Frente a ello, en los no isquémicos 8 (13%) murieron, 9 (15%) ingresaron y 4 (7%) fueron incluidos en lista de trasplante cardiaco.

Tabla 27: Respuesta clínica a la TRC en los dos grupos de pacientes divididos según la etiología de la cardiopatía subyacente.

	Isquémicos n=22	No isquémicos n=57	p
Respondedor clinico	15 (68%)	46 (79%)	ns
Eventos mayores			ns
Muerte	4 (18%)	8 (13%)	
Ingreso ICC	6 (27%)	9 (15%)	
Trasplante	0	4 (7%)	

7.5.- Respuesta en el remodelado ventricular a la TRC en función de la etiología isquémica

Al analizar la respuesta ecocardiográfica en función de la etiología, aunque existió una tendencia de los pacientes isquémicos a presentar un menor grado de remodelado inverso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de isquémicos y no isquémicos.

De este modo, a los 19 ± 12 meses de seguimiento, los enfermos con insuficiencia cardiaca de origen isquémico presentaron una reducción absoluta de 41 ± 90 ml y 71 ± 110 ml de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, mientras que ésta fue del 42 ± 90 ml y 83 ± 110 ml respectivamente, en los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen no isquémico, sin encontrarse diferencias significativas. El grado de incremento de la FEVI en ambos grupos no resultó estadísticamente significativo, siendo de $6.6\pm 10\%$ para el grupo de isquémicos frente a $12\pm 13\%$ en el de no isquémicos (**tabla 28**). Desde el punto de vista ecocardiográfico, la proporción de respondedores en el remodelado ventricular fue similar en ambos grupos: 11 (50%) en el grupo de isquémicos y 35 (61%) en el de no isquémicos ($p\geq 0,05$).

Tabla 28: Respuesta en el remodelado ventricular en los subgrupos de pacientes según la etiología de la cardiopatía subyacente.

	Isquémicos n=22	No isquémicos n=57	p
Incremento FEVI (%)	6.6±10	12±13	ns
Descenso VTDVI (ml)	41±90	42±90	ns
Descenso VTSVI (ml)	71±110	83±110	ns
Respondedor remodelado	11 (50%)	35 (61%)	ns

8.- INFLUENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA TRATADA CON TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN.

Existen menos datos disponibles sobre la TRC en pacientes con fibrilación auricular persistente (FA) que en pacientes con ritmo sinusal normal. En nuestra serie 15 (18%) de los enfermos se encontraban en FA en el momento del implante del dispositivo. En dos de ellos se realizó ablación del nodo AV antes de ser sometidos a la TRC por dificultad de controlar médicamente la respuesta ventricular.

8.1.- Características clínicas basales de los pacientes en fibrilación auricular

Al analizar las características clínicas basales de los pacientes en fibrilación auricular con respecto a los que se encuentran en ritmo sinusal no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos (**tabla 29**). La media de edad oscila en 60 años, y la mayoría son varones. Los pacientes con fibrilación auricular

muestran una tendencia a ser hipertensos aunque la diferencia de porcentajes no llega a ser estadísticamente significativa. Ambos grupos presentan un tratamiento médico óptimo. La anchura media del QRS en el grupo de fibrilación auricular fue de 149 ± 38 mseg frente a 158 ± 26 mseg ($p\geq 0,05$) de los pacientes en ritmo sinusal.

Tabla 29: Características clínicas en función del ritmo subyacente

	Ritmo sinusal n=65	Fibrilación auricular n=15	p
Edad (años)	60±11	64±7	ns
Varones	45 (69%)	12(80%)	ns
Factores de riesgo			
HTA	23 (35%)	9 (60%)	ns
Diabetes	23 (35%)	7 (46%)	ns
Dislipemia	17 (26%)	7 (46%)	ns
Tratamiento basal			
IECA y/o ARA II	62 (95%)	13 (86%)	ns
Beta-bloqueantes	57 (88%)	13 (86%)	ns
Espirinolactona/eplerenona	55 (84%)	9 (60%)	ns
Digoxina	34 (52%)	10 (66%)	ns
2 o más diuréticos	44 (67%)	8 (53%)	ns
Anchura QRS (mseg)	158±26	149±38	ns

8.2.- Datos ecocardiográficos basales en función del ritmo subyacente

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas con relación a los parámetros de tamaño y función ventricular izquierda, el porcentaje de enfermos con insuficiencia

mitral severa valorada por ecocardiografía, ni en el grado de asincronía mecánica ecocardiográfica antes de la implantación del dispositivo (**tabla 30**).

Tabla 30: Características ecocardiográficas basales de los enfermos en función del ritmo subyacente.

	Ritmo sinusal n=65	Fibrilación auricular n=15	P
FEVI (%)	23±7	20±6	ns
DdVI (mm)	73±9	75±8	ns
DsVI (mm)	64±9	67±8	ns
VTDi (ml)	294 ± 86	296± 86	ns
VTSi (ml)	228 ± 93	244 ± 76	ns
DP/dt (mmHg/seg)	326±149	308±212	ns
IM severa	13 (20%)	3 (20%)	ns
Pitzalis (mseg)	199±103	207±144	ns
Pre-eyect Ao (mseg)	164±40	145±33	ns
RMIV (mseg)	55±33	38±26	ns
Max dif segm. (mseg)	99±71	122±91	ns

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. DdVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo. DSVI: diámetro sistólico de ventrículo izquierdo. VTDi: volumen telediastólico índice. VTSi: volumen telesistólico índice. Pre-eyect Ao: tiempo pre-eyectivo aórtico. RMIV: retraso mecánico interventricular. DTI lat: doppler tisular segmento lateral. DTI sep: doppler tisular del septo. DTI ant: doppler tisular del segmento anterior. DTI post: doppler tisular del segmento posterior. Max dif segm: máxima diferencia del DTI entre segmentos retrasados.

8.3.- Respuesta clínica a la TRC de los pacientes en fibrilación auricular

Se realizó un seguimiento medio de 19±14 meses. Se produjo una pérdida de seguimiento en el grupo de fibrilación auricular que corresponde al enfermo que murió en el postimplante inmediato.

Los pacientes en fibrilación auricular tratados con TRC tienen un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca que los enfermos en ritmo sinusal (6 (42%) en FA frente a 9 (14%) en ritmo sinusal, $p < 0,05$), aunque no existen diferencias en la respuesta clínica a la terapia, definida por mejoría del grado funcional y ausencia de muerte y trasplante cardíaco en el seguimiento (9 (64%) en FA frente a 52 (80%) en el grupo de ritmo sinusal, $p \geq 0,05$). Tampoco encontramos diferencias en el porcentaje de muerte o trasplante cardíaco entre ambos grupos. Todos los datos del seguimiento clínico se recogen en la **tabla 31**.

Tabla 31: Seguimiento clínico de los pacientes en función del ritmo subyacente.

	Ritmo sinusal n=65	Fibrilación auricular n=14	p
Respondedor clínico	52 (80%)	9 (64%)	ns
Eventos mayores			
Muerte	10 (15%)	2 (14%)	ns
Ingreso ICC	9 (14%)	6 (42%)	<0,05
Trasplante	3 (4%)	1 (7%)	ns

8.4.- Respuesta en el remodelado ventricular izquierdo en los pacientes en fibrilación auricular

Al analizar la respuesta ecocardiográfica a la TRC, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes en ritmo sinusal y fibrilación auricular. La TRC tiene un efecto en el remodelado ventricular, con una disminución del tamaño ventricular y una mejoría en la función sistólica independientemente del ritmo

subyacente que presentaban los enfermos, aunque con la limitación del tamaño muestral. Todos estos datos se recogen en la **tabla 32**.

Tabla 32: Seguimiento ecocardiográfico de los enfermos diferenciando ritmo sinusal o fibrilación auricular.

	Ritmo sinusal n=65	Fibrilación auricular n= 14	p
Incremento FEVI (%)	11±12	8±14	ns
Dismin VTdVI (ml)	42±75	15±70	ns
Dismin. VTSVI (ml)	38±78	17±43	ns
Respond. remodelado	41 (63%)	5 (35%)	ns

Incremento FEVI: incremento de fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Dismin. VTdVI: disminución volumen diastólico ventrículo izquierdo. Dismin. VTSVI: disminución de volumen sistólico de ventrículo izquierdo Respond. Remodelado: respondedor de remodelado ventricular.



DISCUSSION

1.-INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es la única enfermedad cardiovascular que actualmente está presentando un aumento en su incidencia y prevalencia. Afecta a cerca de 22 millones de personas en el mundo y se estima que hay 2 millones de nuevos diagnósticos cada año¹⁰⁹. Las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca se han incrementado en 3 o 4 veces entre 1970 y 1999. Al igual que en otros países desarrollados, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años⁴. Además, es la tercera causa de muerte cardiovascular en España, detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular⁷.

Las terapias farmacológicas enlentecen la progresión de la insuficiencia cardiaca, sobre todo en estadios iniciales. Una vez que los síntomas se han desarrollado, se deben instituir terapias agresivas para mejorar los síntomas y la calidad de vida, intentado disminuir la morbimortalidad debida al fallo progresivo de bomba y a la muerte súbita. Actualmente, disponemos de modalidades terapéuticas que pueden complementar el tratamiento en pacientes sintomáticos a pesar de recibir un tratamiento farmacológico óptimo. Estas terapias incluyen la resincronización cardiaca, con o sin desfibrilador automático implantable.

2.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La terapia de resincronización cardiaca, según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el 2008²², esta indicada para reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca grado funcional III-IV

de la NYHA que están sintomáticos a pesar de un tratamiento médico óptimo, con una FEVI \leq 35% y que presentan un QRS en el EKG de superficie \geq 120 mseg (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). La principal novedad de la citada guía con la publicada en el 2005, es la indicación de TRC junto a desfibrilador a todos los pacientes con las características antes indicadas que además tengan una expectativa de vida superior a un año (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En las guías de práctica clínica de AHA/ACC y ESC del 2005¹, recomendaban (clase I nivel evidencia A) la TRC junto con desfibrilador, como prevención secundaria, para prolongar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar de un tratamiento médico óptimo, FEVI \leq 35%, QRS mayor de 120 mseg y antecedentes de parada cardíaca, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular hemodinámicamente desestabilizante. Además recomendaban (clase I nivel de evidencia A) implantación de desfibrilador a pacientes que han sufrido un infarto de miocardio hace al menos 40 días, tienen una FEVI \leq 30%, presentan síntomas de clase funcional II o III de la NYHA con el tratamiento médico óptimo y una esperanza de vida superior a un año.

En el período comprendido entre Enero 2004 a Febrero 2008 incluimos en nuestro estudio a 80 pacientes con indicación de terapia de resincronización cardíaca. Por lo tanto, diagnosticados de insuficiencia cardíaca grado funcional III-IV de la NYHA a pesar de un tratamiento médico óptimo con una FEVI \leq 35% y un QRS \geq 120 mseg por bloqueo de rama izquierda. A 38 (47%) de nuestros enfermos se les implantó un resincronizador-desfibrilador por presentar antecedentes de muerte súbita recuperada, evidencia de taquicardia o fibrilación ventricular o antecedentes de infarto agudo de miocardio, según las guías vigentes en ese período. Este dato es comparable con el porcentaje de desfibriladores implantados en otros estudios sobre terapia de resincronización. Así, en el SPARE¹¹⁰, estudio multicéntrico español sobre los efectos

de la TRC en pacientes con y sin fibrilación auricular, el porcentaje de DAI fue del 52% y del 63% respectivamente, y en el estudio SCARS⁶¹, sobre predictores de respuesta a la TRC, en 53 (37%) enfermos se implantó un desfibrilador.

1.1.- Características clínicas basales de la población de estudio

En los últimos años, son muchos los ensayos realizados sobre la eficacia de la TRC, los de mayor repercusión al demostrar una mejoría en la supervivencia fueron el CARE-HF⁵⁰ y el COMPANION^{21,35}.

En el CARE-HF⁵⁰ se incluyó a 813 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (grado funcional III-IV) por disfunción sistólica severa ($FEVI \leq 35\%$) y asincronía mecánica, demostrada por bloqueo de rama izquierda en el EKG de superficie o por parámetros ecocardiográficos si el QRS se encontraba entre 120 y 150 mseg. Todos los enfermos estaban en ritmo sinusal. Se excluyeron aquellos pacientes que hubiesen presentado en las 6 semanas previas un evento cardiovascular mayor, los que tenían indicación de marcapasos convencional o desfibrilador y los que dependían de tratamiento inotrópico continuo. Los pacientes fueron aleatorizados, 404 enfermos a recibir un resincronizador junto con el tratamiento médico óptimo y 409 a tratamiento médico sólo. Las características clínicas basales fueron similares en ambos grupos. La media de edad oscilaba en torno a 65 años y la mayoría varones. El 7% se encontraba en clase funcional IV en el grupo de tratamiento médico y el 6% en el de resincronización. La miocardiopatía dilatada fue la primera causa de disfunción ventricular izquierda seguida de la etiología isquémica.

En el estudio COMPANION³⁵, todos los pacientes (n=1520) tenían insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV, duración del complejo QRS > 120 mseg, y $FEVI \leq 35\%$. Debían de tener un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca

hace más de un mes pero menos de 12 meses desde el reclutamiento y tratamiento médico estable completo para la insuficiencia cardiaca al menos durante 3 meses. Se excluyeron a los enfermos en fibrilación auricular. Fueron asignados aleatoriamente a tratamiento farmacológico óptimo (n=308), estimulación biventricular y tratamiento óptimo (n=617), y DAI, estimulación biventricular y tratamiento farmacológico óptimo (n=595). No encontraron diferencias significativas en relación a las características clínicas basales entre los 3 grupos. La media de edad oscilaba en torno a los 65 años, eran varones y en su mayoría se encontraban en clase funcional III de la NYHA. A diferencia del estudio CARE, la causa más frecuente de la disfunción VI fue la isquémica en los 3 grupos.

La principal ventaja de los resultados de nuestro estudio con respecto a los ensayos clínicos, es que se trata de una población que incluye pacientes de la práctica clínica diaria sin llegar a excluirlos por los criterios de selección de los ensayos. Nuestros pacientes tenían una media de edad de 61 años, y la mayoría varones. La causa más frecuente del fallo cardiaco fue la idiopática. Todos se encuentran en un grado funcional avanzado, el 83% en clase III y el 17% en clase IV, incluso estando bajo un tratamiento convencional optimizado. Estos datos son comparables a las características clínicas basales de los pacientes del estudio CARE o COMPANION, salvo la etiología predominante con respecto a este último, que es la isquémica.

Recientemente se ha publicado un estudio¹¹¹ sobre la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en España. En este trabajo se concluye que la prevalencia de los principales factores de riesgo en España es elevada, y concretamente indica que el 38% de la población Española padece HTA, el 32% fuma, el 23% es obeso, el 17% tiene concentraciones de colesterol total >250 mg/dl y el 47% >200 mg/dl y el 6.2% es diabético entre los 30 y 65 años y el 9% si se incluye a la población mayor de 65 años.

Aunque estos resultados no son comparables a los de nuestro estudio (nuestra población corresponde a pacientes con cardiopatía), también podemos concluir que la prevalencia de los factores de riesgo en nuestros pacientes es también elevada con un 40% de HTA, un 37% de diabéticos, un 30% dislipémicos y un 23% con antecedentes de tabaquismo.

1.2.- Tratamiento médico basal antes de la implantación del dispositivo

Para indicar la terapia de resincronización cardíaca es indispensable que el paciente tenga previamente un tratamiento médico convencional óptimo para la insuficiencia cardíaca. En el estudio CARE-HF⁵⁰, donde se demostró por primera vez el efecto de la TRC sobre la supervivencia, los pacientes del grupo con TRC estaban tratados un 95% con IECA, un 70% con beta-bloqueantes, un 54% con espironolactona, un 43% con alta dosis de diuréticos de asa y un 40% estaban tratados con digoxina. Estos porcentajes no fueron estadísticamente distintos a los del grupo de tratamiento médico sólo.

Todos nuestros enfermos cumplían el requisito previo de tratamiento médico óptimo para la insuficiencia cardíaca. Así, el 94% tomaban IECA y/o ARA II, el 87% beta-bloqueantes, el 81% espironolactona y el 55% digital. Por último, el 65% de los enfermos necesitaron 2 o más diuréticos para el control de su sintomatología.

1.3.- Ritmo intrínseco y anchura del QRS. Arritmias ventriculares

Uno de los criterios para indicar la TRC es presentar asincronía, al demostrar en el EKG de superficie un $QRS \geq 120$ mseg. El QRS medio de los enfermos incluidos en el COMPANION³⁵ y en el CARE-HF⁵⁰ el QRS fue de 160 mseg. Por otro lado, el CARE-HF fue el primer estudio en el que incluyó parámetros de asincronía mecánica medidos por ecocardiograma para los pacientes con QRS entre 120 y 149 mseg.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban un $QRS \geq 120$ mseg y fue el único criterio empleado para demostrar asincronía. La anchura del QRS medio fue de 157 ± 29 mseg.

En el momento actual, el número de pacientes en fibrilación auricular incluidos en los ensayos clínicos es escaso, aunque hay datos favorables del beneficio de la TRC en estos casos. En nuestro trabajo, incluimos a 15 (18%) enfermos con fibrilación auricular, demostrando que se trata de una población que refleja la práctica clínica diaria. Por otro lado, en 22 (27%) enfermos documentamos arritmias ventriculares y 7 (8%) presentaban antecedentes de muerte súbita recuperada. A todos ellos se les implantó un resincronizador-desfibrilador.

1.4.- Datos ecocardiográficos basales de los pacientes tratados con resincronización

A.- Tamaño y función ventricular izquierda por ecocardiografía

Los estudios observacionales descriptivos publicados sobre la TRC en la insuficiencia cardiaca ponen como requisito tener un VI dilatado. De este modo, en el estudio MIRACLE⁹⁴ los pacientes debían tener un diámetro diástolico de VI mayor o igual a 55 mm, y en el MUSTIC⁴⁶, COMPANION³⁵ y CARE-HF⁵⁰ mayor de 60 mm.

La terapia de resincronización cardiaca se aplica a enfermos con ventrículos izquierdos dilatados y disfuncionantes. Así, entre los pacientes tratados con TRC en el estudio CARE, la FEVI media fue de 25% y el volumen telediastólico índice fue de 121 ml/m².

En nuestro estudio, todos los enfermos presentaban una disfunción ventricular severa, con FEVI media del 23% y un ventrículo izquierdo sensiblemente dilatado, con

un diámetro diastólico medio de 74 mm, sistólico de 64 mm, así como un volumen telediastólico medio de 292 ml y telesistólico de 217 ml.

B.- Valoración de asincronías mecánicas

Como hemos comentado en apartados anteriores, la TRC se aplica a enfermos con asincronía demostrada con un $QRS \geq 120$ mseg en el EKG de superficie. De los grandes ensayos publicados hasta el momento, sólo en el estudio CARE⁵⁰ se emplean parámetros de asincronía mecánica por ecocardiograma para la selección de los enfermos con QRS entre 120 y 149 mseg. Estos participaban en el estudio si presentaban 2 de estos 3 parámetros: preeyectivo aórtico >140 mseg, un retraso interventricular >40 mseg o un retraso en la activación del segmento posterolateral del VI.

En nuestro trabajo, hemos indicado la TRC por presentar un $QRS > 120$ mseg debido a un bloqueo de rama izquierda. Pero, realizamos un estudio ecocardiográfico completo basal incluyendo parámetros de asincronía mecánica para intentar estudiar si existían diferencias entre los pacientes respondedores y no respondedores a la terapia y con vistas a la optimización del dispositivo. Así, obtuvimos un índice de Pitzalis medio de 195 ± 136 mseg, un pre-eyectivo aórtico de 160 ± 39 mseg, un retraso mecánico interventricular de 52 ± 31 mseg y una máxima diferencia entre segmentos medida con DTI pulsado de 100 ± 72 mseg. Estos parámetros demuestran que se trata de una población con clara asincronía mecánica según los estudios publicados¹⁰⁷.

C.- Grado de insuficiencia mitral basal

En el estudio ecocardiográfico basal es importante la valoración de la severidad de la insuficiencia mitral porque esta se ha considerado como un predictor de falta de respuesta a la TRC y porque la TRC disminuye el grado de insuficiencia mitral. El 20% de nuestros enfermos presentaban una insuficiencia mitral severa y el área de color regurgitante medio fue de $8.2 \pm 6.2 \text{ cm}^2$. En el estudio CARE-HF⁵⁰ el área de regurgitación mitral dividido por el área de la aurícula izquierda en sístole fue de 0.21 cm^2 en los pacientes tratados con TRC.

2.- DATOS DEL IMPLANTE DEL DISPOSITIVO DE RESINCRONIZACIÓN

2.1.- Técnica del implante, localización y modo de estimulación

La implantación de los dispositivos de resincronización cardiaca difiere sensiblemente de la implantación de los dispositivos de estimulación cardiaca y desfibriladores convencionales, tanto por la complejidad del procedimiento como por la necesidad de recursos materiales específicos. La técnica de implante de elección es la intracavitaria. La vía epicárdica se reserva casi exclusivamente para casos en los que el abordaje intracavitario fracasa o bien cuando el paciente debe recibir un procedimiento quirúrgico concomitante.

A todos nuestros pacientes les intentamos implantar el electrodo ventricular izquierdo por vía endovenosa. Finalmente en 9 de ellos se acabó implantando por vía epicárdica, en 3 por imposibilidad de sondaje del seno coronario y en 6 por descolocación durante el seguimiento. Nuestra tasa de éxito primario en la implantación se sitúa en el 96% comparable a la publicada por distintos estudios. El registro Italiano

InSync³³ publicó un éxito del 89% con un porcentaje de descolocación del 7.3%. El estudio MIRACLE³⁵ presentó un 8% de fracaso primario que fue similar a la publicada en el MUSTIC⁴⁶. En el estudio CARE-HF se intentó la implantación del dispositivo en 404 de los 409 enfermos randomizados a TRC. El marcapasos de resincronización fue implantado y activado en 390 (95%), y en 349 en el primer intento.

Según lo publicado⁸⁵, es recomendable implantar el electrodo en la región lateral del VI, ya que esta ofrece un mayor beneficio hemodinámico y mayor grado de resincronización. En nuestro estudio la localización del electrodo VI más frecuente fue la vena lateral (52% de los casos).

2.2.- Marcapasos–desfibrilador implantable

A lo largo de los últimos años ha cambiado la indicación de asociar un desfibrilador a la TRC. En las últimas guías de práctica clínica²² del 2008 está indicado marcapasos de resincronización más desfibrilador a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca en grado funcional III-IV a pesar de un tratamiento médico óptimo, FEVI \leq 35% y QRS \geq 120 msec con una expectativa de vida mayor a un año. Previamente^{1,112}, se indicaba a los pacientes con antecedentes de muerte súbita o arritmias ventriculares con compromiso hemodinámico como prevención secundaria y en los pacientes con disfunción VI severa tras 40 días de un infarto agudo como prevención primaria. Estos cambios de indicación radican en el desconocimiento del efecto de la terapia de resincronización aislada sobre la prevención de la muerte súbita y al costo económico que supone el asociar un desfibrilador a todos los pacientes con indicación de TRC.

En nuestro estudio implantamos un marcapasos de resincronización-desfibrilador a 38 (47%) enfermos según la indicación de la guía de práctica clínica

vigente en el período de estudio. Es comparable con el porcentaje de desfibriladores implantados en otros estudios sobre terapia de resincronización. Así, en el SPARE¹¹⁰, estudio multicéntrico español sobre los efectos de la TRC en pacientes con y sin fibrilación auricular, el porcentaje de DAI fue del 52% y del 63% respectivamente, y en el estudio SCARS⁶¹, sobre predictores de respuesta a la TRC, en 53 (37%) enfermos se implantó un desfibrilador.

2.3.- Optimización del dispositivo de resincronización

La optimización de los parámetros de estimulación del marcapasos puede aumentar el beneficio de la TRC. Los dispositivos actuales permiten programar el retraso AV y el VV¹⁰⁷. La programación del tiempo AV y VV requiere especial atención, ya que ha demostrado que su optimización permite obtener una mejoría hemodinámica^{89,113,114}. En los últimos años se han publicado distintos métodos para lograrlo, aunque nosotros hemos elegido la ecocardiografía por su carácter incruento, su disponibilidad y su eficacia⁸⁹. De este modo, programamos el tiempo AV con una media de 106 ± 21 mseg y el tiempo VV adelantando la estimulación del VI en el 72% de los pacientes, en el 6% se adelantó el VD sobre el izquierdo y en un 20% se igualó la estimulación de ambos ventrículos.

La optimización de los intervalos también se ha empleado en los ensayos clínicos, así en el estudio COMPANION³⁵ se programó el intervalo AV a partir de un algoritmo basado en la medida del PR intrínseco, el QRS y el intervalo AV intracardiaco medido en el momento de la implantación. En el estudio CARE-HF⁵¹ se utilizó la ecocardiografía para la optimización del intervalo AV y el retraso interventricular se programó en todos los enfermos en 0 mseg.

2.4.- Complicaciones relacionadas con el implante del dispositivo

La curva de aprendizaje se encuentra marcada y limitada particularmente a los primeros implantes, pudiendo convertirse en una técnica sistemática; sin embargo, una vez superada, continuará existiendo un porcentaje de pacientes en el que el sistema no pueda implantarse satisfactoriamente debido a problemas de acceso al seno coronario o a la imposibilidad de colocar el electrodo de forma óptima. Por otra parte, no hay que olvidar los riesgos del implante, como la disección del seno coronario, el taponamiento y la mala tolerancia al decúbito prolongado de los pacientes.

En el ensayo MIRACLE⁹⁴, la disección del seno coronario o la perforación de una vena cardíaca ocurrió en el 6% de los pacientes, y un bloqueo completo y/o parada cardíaca se produjo en 1.2% de los casos. En el estudio CARE⁵⁰ se publicó como complicaciones asociadas al implante, 24 descolocaciones del electrodo VI, 10 disecciones del seno coronario, 8 erosiones de la bolsa, 6 pneumotórax, y 3 infecciones relacionadas con el dispositivo. En el estudio COMPANION³⁵ hubo 5 (0.8%) muertes relacionadas con el implante en el grupo de resincronizador y 3 (0.5%) en el grupo resincronizador-desfibrilador. En nuestra población, tuvimos un porcentaje de complicaciones del 7%, entre ellas una muerte en el postimplante inmediato por vía epicárdica en un paciente con insuficiencia cardíaca en grado funcional IV con necesidad de inotrópicos. Otras complicaciones fueron un taponamiento, un hemotórax con necesidad de drenaje quirúrgico, una disección del seno coronario, una infección del electrodo ventricular derecho que fue resuelta con antibiótico y un hematoma en la bolsa.

Por otro lado, en el seguimiento identificamos 9 descolocaciones del electrodo del seno coronario. En 3 de estos casos se recolocó por vía endovenosa y en 6 fue necesaria la implantación epicárdica.

La incidencia de complicaciones es comparable con los ensayos publicados, teniendo en cuenta que incluye la curva de aprendizaje.

3.- SEGUIMIENTO CLINICO

3.1.- Respuesta del grado funcional a la TRC

En nuestro estudio, con pacientes de la práctica clínica diaria, tras un seguimiento a largo plazo encontramos una mejoría del grado funcional significativa. Basalmente todos los enfermos se encontraban en un nivel funcional avanzado, 67 (83%) en grado III y 13 (17%) en grado IV de la NYHA. Tras 19±14 meses de tratamiento con la terapia de resincronización, sólo 6 (7%) permanecían en grado funcional IV, 10 (12%) en grado III, 46 (58%) en grado II, y 17 (21%) habían mejorado hasta encontrarse en grado I, es decir prácticamente asintomáticos.

Los efectos clínicos de la TRC fueron evaluados primeramente en estudios no controlados, en los que se determinó el beneficio mantenido que aportaba el marcapasos biventricular^{114,115}. Varios estudios multicéntricos aleatorizados, con crossover o asignación de tratamiento paralelo, fueron desarrollados posteriormente para determinar la utilidad clínica de la TRC en pacientes con ICC avanzada, en ritmo sinusal, con o sin indicación de DAI⁴⁹⁻⁵¹. Todos los estudios aleatorizados confirmaron que la TRC proporcionaba una mejoría importante en los síntomas y un aumento de la capacidad de ejercicio. La clase funcional (NYHA) media disminuyó en 0.5-0.8 puntos, la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos aumento una media del 20% y el consumo de oxígeno máximo durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar limitado por síntomas aumentó en un 10-15%. La magnitud de la mejoría clínica fue similar o superior a la observada en ensayos clínicos farmacológicos. Además se observaron beneficios

acumulativos con la combinación de la combinación de la TRC y el tratamiento médico convencional para la insuficiencia cardiaca. Una limitación importante de estos estudios fue el corto período de seguimiento (3-6 meses). Sin embargo, los beneficios clínicos observados después de la fase de crossover (3 meses) del estudio MUSTIC se mantuvieron estables después de 1 o 2 años de seguimiento de los supervivientes¹¹⁶. Esta eficacia mantenida ha sido recientemente confirmada por el estudio CARE-HF, en el que los beneficios aportados por la TRC se mantuvieron durante un período medio de seguimiento de 29 meses⁵¹.

3.2.- Eventos mayores en el seguimiento

En nuestro estudio la tasa de eventos mayores podemos considerarla baja en una población con una alta mortalidad y morbilidad. La supervivencia global y libre de eventos mayores a los 21 meses fue de un 87% y 71% respectivamente. Estas cifras pueden considerarse elevadas ya que hay estudios¹¹⁷ que han publicado una supervivencia global en la insuficiencia cardiaca del 25% a los 5 años. Los estudios CARE-HF⁵⁰ y COMPANION²¹ fueron los primeros ensayos clínicos diseñados para examinar los efectos de la TRC en el objetivo combinado de morbilidad y mortalidad. En el COMPANION³⁵ los tratamientos con TRC asociado a tratamiento farmacológico y TRC combinado con DAI se asociaron a una reducción del 20% en el objetivo primario combinado de mortalidad por todas las causas y hospitalización por todas las causas. En el estudio CARE-HF, que incluyó a 813 pacientes, se comparó la TRC más el tratamiento farmacológico estándar para la insuficiencia cardiaca y el tratamiento farmacológico óptimo sólo. Al final del período de seguimiento de 29 meses, se observó una reducción del 37% del riesgo relativo en el combinado de muerte y hospitalización por eventos cardiovasculares mayores y del 36% en el riesgo de muerte. El efecto en la

mortalidad se debió fundamentalmente a una marcada reducción de las muertes asociadas a la insuficiencia cardiaca congestiva. Sin embargo, hay que señalar que en la fase de extensión de este estudio⁵¹ se observó una reducción del 46, más tardía pero muy significativa, del riesgo de muerte súbita con la TRC.

A.- Muerte por todas las causas

Entre las causas de muerte en nuestra serie, encontramos 3 casos de muerte súbita en pacientes en los que no se les había implantado un desfibrilador automático implantable, que en la actualidad hubiésemos indicado siguiendo las guías clínicas actuales, y 4 fallecieron por insuficiencia cardiaca progresiva. El resto de causas de muerte fueron las neoplasias malignas, la isquemia arterial aguda y el shock séptico, que se puede explicar por la edad y comorbilidad asociada a estos enfermos. En el estudio CARE-HF⁵⁰, incluyendo la fase de extensión, se comunicaron 154 muertes de los 404 pacientes del grupo de tratamiento médico y 101 muertes de 409 enfermos del grupo de TRC. Entre las causas de muerte del citado estudio, en el grupo de TRC se identificaron 32 muertes súbitas y 38 fallecimientos por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y el grupo control de tratamiento médico se comunicaron 54 muertes súbitas y 64 por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

B.- Trasplante cardiaco

En relación al trasplante cardiaco, la TRC no puede ser considerada en la actualidad como una alternativa al mismo. En nuestro estudio, excluimos del tratamiento con TRC a aquellos enfermos que tenían indicación de trasplante cardiaco. En cambio, debido a la escasez de órganos, la TRC puede ser considerada como una opción previa al trasplante en aquellos enfermos sin indicación clara para el mismo o

una alternativa para los enfermos que lo tienen contraindicado, entre otras razones por la edad. En nuestra serie hemos trasplantado a 4 enfermos por falta de respuesta a la TRC, de los cuales dos ellos murieron en el postrasplante inmediato.

En el estudio CARE⁵⁰, tras su fase de extensión, hubo 11 trasplantes cardiacos (1 urgente y 10 electivos) en el grupo de TRC y 10 (3 urgentes y 7 electivos) en el grupo de tratamiento médico. Todos los pacientes trasplantados en código urgente fallecieron.

C.- Ingresos hospitalarios

Nuestros datos descriptivos revelan que 15 (18%) enfermos fueron internados por insuficiencia cardiaca descompensada. Esta cifra puede considerarse baja teniendo en cuenta que previo a la terapia son pacientes con un grado funcional avanzado refractario al tratamiento médico convencional. En los primeros ensayos aleatorizados sobre TRC, los síntomas y la capacidad funcional constituían los objetivos primarios. Estos estudios mostraron una clara tendencia hacia tasas más bajas de hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardiaca en los pacientes asignados a terapia activa. En el estudio MUSTIC¹¹⁶ la tasa mensual de hospitalizaciones por ICC durante la TRC fue 7 veces menor que en el grupo sin terapia, y en el estudio MIRACLE, el número de días de hospitalización fue un 77% más bajo en el grupo de pacientes asignados a TRC³⁵. En un metaanálisis de todos los estudios publicados en el 2003, Bradley et al ⁴⁹ apreciaron una reducción del 30% en el número total de hospitalizaciones por ICC, atribuible a la TRC. En el estudio COMPANION, la TRC con o sin DAI, redujo el objetivo combinado de mortalidad total y rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en un 35-40%. En el estudio CARE-HF, la TRC redujo la tasa de hospitalizaciones no programadas por descompensación de la insuficiencia cardiaca

en un 52% y el número de hospitalizaciones no programadas por eventos cardiovasculares mayores en un 39% de los casos⁵⁰.

4.- SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRAFICO

4.1.- Parámetros de función y tamaño ventricular

El remodelado cardiaco se considera hoy un objetivo importante del tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Los resultados de varios estudios no controlados indican que la TRC invierte el remodelado ventricular izquierdo, reduce el volumen telesistólico y telediastólico del VI y aumenta la FEVI. Estos beneficios fueron atribuidos a la TRC, ya que la interrupción de la estimulación cardiaca resultó en una pérdida de la mejoría en la función cardiaca¹¹⁸. En varios estudios aleatorizados, diseñados con un seguimiento de 6 meses, un hallazgo constante fue una reducción absoluta del 15% del diámetro telediastólico del VI y hasta un aumento del 6% de la FEVI tras la TRC^{51,116,118}. Además se ha demostrado que el proceso de remodelado se mantiene a largo plazo. En los resultados del CARE-HF, la reducción media del volumen telesistólico del VI aumentó del 18.2% después de 3 meses al 26% después de 18 meses de TRC⁵¹.

Los resultados de nuestro estudio son coherentes con lo publicado hasta el momento. En nuestra serie hemos identificado a 46 (58%) pacientes que han respondido favorablemente con un remodelado inverso ventricular. Los pacientes tratados con TRC reducen de manera significativa el tamaño ventricular y mejoran la función del VI al final del seguimiento. Así, el diámetro telediastólico disminuyó de 74 a 69 mm y el telesistólico de 64 a 58 mm. El volumen telediastólico del VI pasó de 292±75 ml a 250±96ml y el telesistólico de 217±80 ml a 187±92 ml. Por otro lado, la

FEVI pasó de un 23% a un 35% y la DP/DT mejoró de 334 a 617 mmHg. Estas observaciones constituyen una clara evidencia de que la TRC proporciona un importante efecto de remodelado inverso, progresivo y mantenido.

4.2.- Evolución de la insuficiencia mitral en el seguimiento

Como consecuencia del efecto de la TRC en el remodelado ventricular se produce una disminución en la severidad de la insuficiencia mitral. A menudo puede verse, al aplicar la resincronización, una reducción de la insuficiencia mitral funcional³⁶⁻³⁸. Descrito inicialmente en estudios observacionales no aleatorizados^{36,37}, la reducción de la insuficiencia mitral funcional también ha sido demostrada en estudios controlados^{38,39}. En nuestro estudio se produce una mejoría en la severidad de la insuficiencia mitral con la TRC. Se redujo el área color del jet regurgitante de 8.2 ± 6.2 a 5.2 ± 4.9 cm², además 16 enfermos presentaban una insuficiencia mitral significativa que tras el tratamiento mejoraron. Sólo 5 permanecieron con una IM severa. Al igual que con la mejoría funcional general y la mejoría de la eficiencia del ventrículo izquierdo, la reducción de la insuficiencia mitral funcional esta relacionada con la alteración hemodinámica aguda y con el remodelado inverso a largo plazo. Al resincronizar la contracción ventricular izquierda, la tasa de elevación de la presión sistólica del ventrículo izquierdo, aumenta el dP/dt ventricular izquierdo que, a su vez, provoca un aumento del gradiente de presión transmitral y una reducción de la insuficiencia mitral funcional³⁹. A largo plazo, al reducirse los volúmenes telesistólico y telediastólico también disminuyen los diámetros telesistólico y telediastólico. Además, se piensa que al disminuir la tracción del anillo mitral, debido a la reducción de las dimensiones ventriculares, se contribuye de forma mecánica a reducir la insuficiencia mitral.

4.3.- Parámetros de asincronía mecánica por ecocardiografía

Podemos afirmar con lo publicado hasta el momento que la duración del complejo QRS no puede ser el criterio de elección para determinar la asincronía mecánica. Así, en un estudio de Yu et al⁵⁷, el 51% de los pacientes con un complejo QRS<120 mseg tenían asincronía mecánica durante la sístole. Además 1 de cada 5 pacientes con FEVI<35% y QRS mayor de 150 mseg no tiene evidencia de asincronía⁶⁶. Por otro lado, la ausencia de respuesta favorable a la TRC en el 25-30% de los pacientes que son seleccionados por el criterio del QRS, lleva al intento de cuantificar la asincronía mecánica por ecocardiografía.

En nuestro estudio en los ecocardiogramas de seguimiento también incluíamos la valoración de los parámetros de asincronía mecánica para confirmar que los pacientes permanecían resincronizados. En caso contrario intentábamos optimizar los intervalos AV y VV para minimizar la asincronía.

Encontramos diferencias significativas entre los parámetros de asincronía medidos en el estudio basal y los del seguimiento. Así, la máxima diferencia entre segmentos medida con DTI pulsado pasó de 100±72 mseg a 38±30 mseg, el Pitzalis de 195±136 mseg a 74±47 mseg, el tiempo pre-eyectivo aórtico de 160±39 a 120±35 mseg y el retraso mecánico interventricular de 52±31 a 20±18 mseg.

5.- RESPONDEDORES CLINICOS FRENTE A NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La terapia de resincronización cardíaca ha demostrado en los últimos años ser efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Pero, alrededor de un 30% de los

enfermos con indicación de terapia de resincronización según las guías de práctica clínica, no responden favorablemente, siendo el principal inconveniente de este tratamiento.

5.1.- Características clínicas basales de los respondedores clínicos

En los últimos años, se han diseñado varios estudios para identificar los factores predictores de respuesta a esta terapia. El SCARS (Spanish CArdiac Resynchronization)⁶¹, publicado en el 2005, es un estudio multicéntrico español cuyo objetivo es identificar los predictores clínicos de falta de respuesta de los pacientes tratados con TRC. Se definió a los pacientes no respondedores como aquellos que murieron por insuficiencia cardíaca, o se sometieron a trasplante cardíaco, o no aumentaron la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos. A los 6 meses de seguimiento, 28 pacientes (20%) no respondieron a la terapia. No encontraron diferencias significativas entre las características basales de los pacientes respondedores y no respondedores, a excepción de que el grupo de no respondedores existía un mayor porcentaje de isquémicos. La edad media se encontraba en torno a 68 años, la mayoría fueron varones. El QRS medio se situó en 165 mseg. El 21% de los no respondedores se encontraban en fibrilación auricular frente al 22% de los respondedores. En el análisis de regresión logística, los predictores independientes de falta de respuesta a la TRC fue la etiología isquémica, la insuficiencia mitral severa, y el diámetro telediastólico del VI ≥ 75 mm. Los pacientes con estos 3 predictores tenían una probabilidad de respuesta del 27%.

En nuestro estudio, identificamos a 61 (77%) pacientes como respondedores clínicos a la TRC, similar al estudio SCARS. Sin embargo, a diferencia de este estudio, al analizar las características clínicas de los pacientes respondedores a la TRC, y si

existía alguna diferencia con los pacientes que no respondían a la misma, no encontramos ninguna diferencia entre ambos grupos. La edad media se encontraba en torno a 60 años, existía un mayor porcentaje de varones, y tenían tratamiento médico basal similar en ambos grupos. La causa isquémica se identificó en el 24% de respondedores frente al 38% de no respondedores. Los pacientes de ambos grupos tenían unas características electrocardiográficas similares, una anchura del QRS medio en los respondedores de 158 ± 30 msec frente a 153 ± 26 de los no respondedores, el 14% y el 27% estaban en fibrilación auricular respectivamente. El no encontrar diferencias puede ser debido al pequeño tamaño muestral.

5.2.- Datos ecocardiográficos basales de los respondedores clínicos

En el SCARS⁶¹ también se analizó los datos ecocardiográficos, de tamaño y función ventricular así como la severidad de la insuficiencia mitral. La FEVI de los pacientes respondedores fue de $27\pm 8\%$ frente a $26\pm 7\%$ de los no respondedores, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. Si se encontró diferencias en el tamaño ventricular y en la severidad de la insuficiencia mitral. Así los pacientes respondedores presentaban un DTDVI de 68 ± 8 mm frente a 72 ± 11 mm del otro grupo, además el 39% de los pacientes no respondedores presentaban un $DTDVI > 75$ mm frente al 16% de los respondedores. En relación a la insuficiencia mitral, el 18% del grupo respondedor frente al 39% del no respondedor presentaban una insuficiencia mitral III-IV.

En nuestro trabajo, a diferencia del SCARS, no encontramos diferencias entre los respondedores y no respondedores en la función y tamaño ventricular así como en la presencia de insuficiencia mitral significativa. Tanto los pacientes respondedores como los no respondedores presentaban VI sensiblemente dilatados (VTD 288 ± 88 ml en los

respondedores frente a VTD 309 ± 53 ml en no respondedores y VTS 213 ± 87 ml frente a VTS 233 ± 40 ml, respectivamente) y con una FEVI severamente deprimida (FEVI $23\pm 7\%$ en los respondedores frente a FEVI $22\pm 7\%$ de los no respondedores,). Además, en ambos grupos existía un porcentaje similar de pacientes con insuficiencia mitral severa (11 (18%) en los respondedores clínicos frente a 5 (27%) en los no respondedores).

En nuestro trabajo analizamos si existían diferencias en los parámetros de asincronía mecánica basal entre pacientes respondedores y no respondedores. No encontramos diferencias entre ambos. El grupo de respondedores presentaban un índice de Pitzalis de 195 ± 102 mseg, un RMI 54 ± 25 mseg y una máxima diferencia entre segmentos retrasados medida por DTI de 107 ± 65 mseg frente al grupo de no respondedores clínicos que presentaban un Pitzalis de 202 ± 128 mseg, un RMIV de 50 ± 42 mseg, y una máxima diferencia entre segmentos retrasados medida por DTI de 89 ± 76 mseg.

El estudio PROSPECT⁶⁴, publicado recientemente, se realizó con el objetivo de identificar las medidas ecocardiográficas de asincronía y evaluar su utilidad para predecir la respuesta a la TRC. En este estudio se utilizó el Doppler pulsado, el Doppler tisular, el modo M y el strain-rate. Consideró una buena respuesta a la TRC, la mejoría de un end-point combinado de supervivencia, disminución de la clase funcional de la NYHA y la reducción del volumen telesistólico del VI (remodelado inverso). Se enrolaron en el estudio 426 pacientes que cumplían los criterios actuales para ser candidatos a la resincronización: disfunción sistólica severa, QRS ensanchado y clase funcional III-IV de la NYHA. A los 6 meses, el 69% había mejorado clínicamente (end point primario) con la terapia (tasas de 76% en pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica y del 64% en pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica). Se observó un

remodelado inverso en el 56% de los pacientes (63% en no isquémicos y 50% en isquémicos), lo que es muy similar a lo encontrado en nuestro estudio. Tres parámetros Doppler se asociaron significativamente aunque sólo ligeramente con una buena respuesta clínica a la resincronización: retraso mecánico interventricular, cambio en el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo con respecto al intervalo RR y el tiempo preeyectivo ventricular izquierdo. Aunque los ecocardiografistas eran experimentados y fueron bien entrenados, hubo gran variabilidad en las mediciones ecocardiográficas efectuadas.

La hipótesis de que la disincronía mecánica medida con ecocardiografía es útil para predecir la respuesta a la resincronización sigue siendo válida pero todavía hay que trabajar en la estandarización y refinamiento de los procedimientos dada la gran variabilidad en las mediciones efectuadas por los distintos laboratorios de ecocardiografía, pese a ser gabinetes experimentados. Por tanto, no existe todavía evidencia de que estos parámetros ecocardiográficos aplicados en el mundo real ayudan en la identificación de los respondedores a la terapia de resincronización mas allá de lo que lo hace un QRS prolongado. Es posible que en el futuro estos parámetros sustituyan al ECG como criterio de selección para la TRC, con lo que disminuiría el porcentaje de enfermos que no responden a la terapia, pero en la actualidad es prematuro recomendar que se tomen decisiones clínicas sólo basándose en ellos.

5.3.- Diferencias en la técnica de implante de los respondedores clínicos frente a los no respondedores

En primer lugar analizamos si la implantación de un marcapasos junto con un desfibrilador era mayor en los pacientes respondedores a la TRC frente a los demás. El uso del marcapasos de resincronización ha demostrado revertir el remodelado

ventricular izquierdo. Además de sus efectos favorables sobre el sistema neurohormonal y hemodinámica ventricular, se ha formulado la hipótesis que la TRC aislada disminuya la incidencia de arritmias ventriculares. La pregunta esencial es si la TRC reduce el riesgo de muerte súbita cardíaca, obviando la necesidad tratamiento con DAI.

En el estudio SCARS⁶¹ no encontraron diferencias entre los pacientes respondedores y no respondedores en relación a la presencia de desfibrilador. Así el 43% de los no respondedores frente al 36% de los respondedores estaban tratados con DAI ($p=0.5$). En nuestro estudio tampoco encontramos diferencias, 28 (46%) respondedores se les implantó un resincronizador-desfibrilador y a 9 (50%) de los no respondedores, $p\geq 0,05$).

Recientemente se ha publicado un estudio¹¹⁹ que analiza el efecto del lugar de estimulación ventricular izquierda con los resultados clínicos y de respuesta en el remodelado ventricular de los pacientes tratados con TRC. Se evaluó el efecto de la terapia a los 6 meses de 172 pacientes. En 128 (grupo 1) el electrodo VI se implantó en la región lateral mientras que 44 (grupo 2) se implantó en la región anterior. Los pacientes del grupo 1 tuvieron una mejoría de la clase funcional de la NYHA, del test de 6 minutos marcha y de remodelado ventricular significativamente superior al del grupo 2 ($p<0,05$).

En nuestro trabajo, en el grupo de respondedores clínicos la distribución final de la localización del electrodo del VI fue la siguiente: 32 (53%) casos en la vena lateral, 20 (33%) en la posterolateral, 5 (8%) epicárdicos, y 4 (6%) en la vena cardíaca media o anterolateral. En el grupo de no respondedores la localización más frecuente fue la posterolateral con 7 (37%) casos, seguida de la vena lateral en 5 (26%). El electrodo epicárdico fue implantado en este grupo en 3 (16%) pacientes, y en los 4 (23%) restantes fueron otras localizaciones como la vena cardíaca media o anterolateral. En el

análisis estadístico no encontramos diferencias significativas en la distribución de la localización final del electrodo entre ambos grupos. Si encontramos diferencias cuando analizamos la respuesta en función de si el electrodo estaba situado finalmente en la región lateral del VI (vena lateral o posterolateral izquierda) frente a otras localizaciones. El electrodo de VI se implantó en la vena lateral o posterolateral izquierda en 53 (87%) en los pacientes respondedores clínicos frente a 11 (61%) del grupo no respondedor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

5.4.- Remodelado ventricular izquierdo en los pacientes respondedores clínicos frente a los no respondedores

La terapia de resincronización cardiaca ha demostrado¹⁰⁸, que produce una mejoría de los parámetros hemodinámicos como la presión capilar pulmonar, la presión telediastólica VI y la presión sistólica pulmonar y así producir una mejoría en el remodelado cardiaco, disminuyendo el volumen telediastólico y telesistólico del VI y aumentando la fracción de eyección y la dp/dt del VI. Esto a su vez se traduce en un beneficio clínico mejorando el grado funcional de los enfermos. Esto también ocurre en nuestros pacientes.

Se identificó a 46 (58%) enfermos como respondedores con un remodelado ventricular inverso favorable. Esta respuesta en el remodelado ventricular se traduce en una respuesta clínica ya que 44 (95%) de estos respondedores son también respondedores clínicos a la TRC. Por otro lado, entre los 61 respondedores clínicos a la TRC, 44 (72%) presentan un remodelado ventricular favorable frente a 17 (27%) que no lo presentan, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

6.-INFLUENCIA DEL GRADO DE INSUFICIENCIA MITRAL EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Como hemos comentado en los apartados anteriores, la insuficiencia mitral severa se ha identificado como un predictor de falta de respuesta a la TRC. Con nuestro trabajo, estudiamos la influencia de la insuficiencia mitral significativa en un grupo de pacientes tratados con TRC en la práctica clínica diaria, comparando la respuesta a la terapia de pacientes con distinto grado de insuficiencia mitral.

6.1.- 6.2.- Características basales del grupo de insuficiencia mitral severa sometido a terapia de resincronización

El 20% de nuestros pacientes presentaban un insuficiencia mitral severa y las características clínicas basales eran similares a los pacientes que no la presentaban. Analizamos los datos de tamaño y función ventricular izquierda de los pacientes con insuficiencia mitral severa y los comparamos con el resto. Como cabría de esperar estos dos grupos de pacientes se diferenciaban en que los que tenían IM significativa presentaban unos tamaños ventriculares superiores al resto. El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue de 81 ± 9 mm en los pacientes con IM significativa frente a 71 ± 8 mm en el de no significativa ($p<0,05$) y el diámetro sistólico de ventrículo izquierdo de 72 ± 9 mm y 62 ± 9 mm ($p<0,05$), respectivamente. El volumen telesistólico del VI fue de 302 ± 96 ml en el grupo de IM severa mientras que en el resto de pacientes es de 210 ± 79 ml ($p<0,05$).

Hasta el momento, en los estudios publicados^{61,120}, han identificado la insuficiencia mitral severa como un predictor de falta de respuesta a la TRC, pero no han comparado el efecto de la TRC sobre los pacientes con IM severa y no severa.

6.3.- Seguimiento clínico en el grupo de insuficiencia mitral severa

A diferencia de algunos estudios publicados ^{61,120}, en nuestra serie, los enfermos con insuficiencia mitral importante responden clínicamente de una manera similar de aquellos que no la presentan. Un 68% de los enfermos con insuficiencia mitral significativa responden a la terapia de resincronización, con una mejoría del grado funcional, ausencia de muerte y trasplante en el seguimiento mientras que el 79% de los enfermos con IM no significativa responden favorablemente, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

6.4.- Remodelado ventricular en los pacientes con insuficiencia mitral severa

Aunque encontramos una tendencia a que el grupo de pacientes con IM severa tuvieran un menor incremento de la FEVI y menor tendencia a disminuir el volumen telediastólico y telesistólico del VI, no llegamos a encontrar diferencias significativas, quizás por el pequeño tamaño muestral. Presentaron un incremento de la fracción de eyección del VI en el grupo de IM significativa del $5\pm 7\%$ frente a $12\pm 13\%$ en IM no significativa ($p\geq 0,05$), una reducción del volumen telediastólico del VI de 30 ± 65 ml en la IM significativa frente a 44 ± 88 ml del grupo de IM no severa ($p\geq 0,05$), así como una reducción del volumen telesistólico del VI de 28 ± 62 ml en la IM severa frente a 48 ± 96 ml del IM no severa ($p\geq 0,05$).

Por lo tanto, aunque clínicamente tienen una respuesta a la TRC similar en ambos grupos, parece que los pacientes con IM severa presentan un peor remodelado ventricular con la terapia, que por otro lado cabría de esperar por la patología que presentan.

La insuficiencia mitral severa se ha identificado como un predictor de falta de respuesta a la TRC, pero también se conoce que esta terapia al mejorar el remodelado

inverso disminuye la regurgitación mitral, por lo que ante los resultados de nuestro estudio no se debe de negar la TRC a un paciente con insuficiencia mitral severa, siendo necesario individualizar cada indicación.

7.- INFLUENCIA DE LA ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

7.1.- Características clínicas de los pacientes en función de la etiología isquémica

En nuestro estudio, con respecto a las características clínicas basales de los pacientes en función de la etiología isquémica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, a excepción que, en el grupo de pacientes isquémicos existía una mayor proporción de hombres y un mayor porcentaje de pacientes tratados con aspirina. El 27% de nuestros enfermos tenían una cardiopatía isquémica. Estos datos son comparables a lo publicados en la literatura. Así en un estudio diseñado para evaluar la influencia de la cardiopatía subyacente en la respuesta a la TRC¹²¹, los pacientes isquémicos tenían unas características clínicas, de grado funcional y tratamiento médico similar a los no isquémicos.

7.2.- Características ecocardiográficas basales en función de la etiología isquémica

En los estudios publicados¹²¹, los pacientes isquémicos tienen un VI menos dilatado que los pacientes con otra etiología. En nuestro trabajo las características ecocardiográficas basales son similares independientemente de la etiología.

7.3.- 7.4.- Seguimiento clínico y ecocardiográfico de los pacientes en función de la etiología

Los resultados de este trabajo demuestran que la TRC produce un beneficio clínico y de remodelado ventricular inverso a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, independientemente de la naturaleza isquémica de su etiología. En nuestra serie, no encontramos diferencias ni en el grado de respuesta clínica ni ecocardiográfica entre los pacientes con isquemia o sin isquemia.

Estudios previos, como el estudio de Molhoek et al¹²², presentaron resultados similares al comparar una población de 74 pacientes, 34 con cardiopatía de origen isquémico y 40 enfermos con miocardiopatía dilatada. Ambos respondían favorablemente a la TRC, mejorando la calidad de vida, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, así como la fracción de eyección del VI. En cambio en el registro SCARS⁶¹, muestra que tener una miocardiopatía dilatada de origen isquémico, sobre todo en la fase evolucionada con un ventrículo izquierdo severamente dilatado y una insuficiencia mitral severa, es predictor de peor respuesta a la TRC. En esta misma línea, Sutton et al¹²³ demostraron en una población de 228 pacientes incluidos en el estudio MIRACLE que el remodelado ventricular inverso tras implantar la TRC se daba principalmente en pacientes no isquémicos, y los autores atribuían las diferencias a la progresión de la enfermedad isquémica.

En nuestro trabajo, los pacientes no isquémicos presentaron una proporción de respondedores tanto clínicos como ecocardiográficos similar a la observada en el grupo de etiología isquémica. No encontramos diferencias entre ambos grupos en la incidencia de eventos mayores, así como en el grado de mejoría de la FEVI ni en la reducción absoluta de los diámetros ventriculares. Por esta razón, con la limitación del tamaño

muestral no se debería descartar a un paciente con cardiopatía isquémica, disfunción ventricular severa y BRI para ser tratado con resincronización cardíaca.

8.- INFLUENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

8.1.- Características clínicas basales de los pacientes en fibrilación auricular

Aunque los beneficios de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria y QRS ancho han sido extensamente evaluados, los datos en pacientes con fibrilación auricular son escasos y derivan de estudios pequeños y no randomizados.

El estudio multicéntrico SPARE¹¹⁰, un trabajo publicado recientemente por un grupo español, ha venido a resolver las incógnitas del efecto de la TRC en los pacientes con fibrilación auricular permanente. Una población de 470 pacientes consecutivos tratados con TRC fueron estudiados desde Enero del 2000 hasta Octubre 2005. Un 27% de estos pacientes estaban en fibrilación auricular persistente. En relación a las características clínicas basales, el grupo en fibrilación auricular era mayor (69 ± 7 años frente a 67 ± 9 años del grupo en ritmo sinusal, $p < 0,05$) y tenía peor clase funcional de la NYHA. Además el porcentaje de desfibriladores implantado en el grupo de ritmo sinusal fue mayor y existía un mayor porcentaje de isquémicos. En relación al tratamiento en el grupo en fibrilación auricular hay un mayor porcentaje de enfermos tratados con digoxina. No existe diferencias en la anchura del QRS (170 ± 33 mseg en fibrilación auricular frente a 166 ± 32 mseg en ritmo sinusal).

A diferencia del estudio SPARE, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas entre los pacientes en ritmo sinusal y fibrilación auricular. La media de edad oscila en 60 años, y la mayoría son varones. Los pacientes con fibrilación auricular

muestran una tendencia a ser hipertensos aunque la diferencia de porcentajes no llega a ser estadísticamente significativa. Ambos grupos presentan un tratamiento médico óptimo. La anchura media del QRS en el grupo de fibrilación auricular fue de 149 ± 38 mseg frente a 158 ± 26 mseg ($p\geq 0,05$) de los pacientes en ritmo sinusal. El 20% de nuestros enfermos estaban en fibrilación auricular permanente.

8.2.- Datos ecocardiográficos basales en función del ritmo subyacente

No existen diferencias entre los datos ecocardiográficos basales de los pacientes en ritmo sinusal y fibrilación auricular en nuestro trabajo. El VI de nuestros enfermos se encuentran dilatados y con disfunción severa. Estos datos son comparables a los del estudio SPARE¹¹⁰ en el que en el grupo en fibrilación auricular, la FEVI media se sitúa en torno al 25%, el DTVI en torno a 70 mm y el DTSVI en 57 mm sin encontrar diferencias con los pacientes en ritmo sinusal.

8.3.- Respuesta clínica a la TRC de los pacientes en fibrilación auricular

Con nuestro trabajo, observamos que los pacientes en fibrilación auricular responden clínicamente igual que se encuentran en ritmo sinusal. Presentan un porcentaje de muerte y trasplante cardiaco similar para ambos grupos, así entre los pacientes en ritmo sinusal fallecieron un 15% frente el 14% del otro grupo, y el 4% se trasplantó frente al 7% entre los pacientes en fibrilación auricular. Donde si encontramos diferencias es en el porcentaje de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca que es superior entre los enfermos con fibrilación auricular que la podríamos explicar por la fácil descompensación de este tipo de paciente por la arritmia que presentan.

En el estudio SPARE¹¹⁰, se realizó un seguimiento de 12 meses, durante el cual no hubo diferencias en el grado de respuesta clínica entre los enfermos en ritmo sinusal y fibrilación auricular. El 59% del grupo de fibrilación auricular se identificó como respondedor frente al 70% del otro grupo ($p=ns$). 4 de 126 pacientes se trasladaron en el grupo de fibrilación auricular frente a 11 de 344 en ritmo sinusal ($p=ns$). Por otro lado, la probabilidad de muerte súbita a los 12 meses fue de 1.6% en pacientes en fibrilación auricular frente a 2.3% del grupo en ritmo sinusal ($p=ns$). En cambio la probabilidad por muerte por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo en fibrilación auricular (4% versus 13.5%, $p<0,001$). En este estudio no se analizan los ingresos por insuficiencia cardiaca.

8.4.- Respuesta en el remodelado ventricular izquierdo en los pacientes en fibrilación auricular

En nuestro trabajo, la respuesta en el remodelado ventricular en ambos grupos es comparable. No encontramos diferencias en el grado de mejoría de la FEVI y de disminución del tamaño ventricular. Es comparable con lo publicado en el estudio SPARE, el 56% de los pacientes en fibrilación auricular son respondedores en el remodelado frente al 57% del otro grupo, $p<0,05$).

Lo que no hemos podido analizar con nuestro trabajo es la influencia de la ablación del nodo en el efecto de la TRC en pacientes con fibrilación auricular ya que sólo 2 de ellos fueron sometidos a este procedimiento. Si se analiza en otros trabajos, Gasparini et al¹⁰⁰ sugiere que el beneficio de la TRC se limita a los pacientes con fibrilación auricular sometidos a ablación del nodo. Por el contrario, en el estudio SPARE¹¹⁰, que también se estudia el efecto de la ablación del nodo, y en nuestro

trabajo se demuestra que existe un claro beneficio de la TRC en pacientes con fibrilación auricular sin necesidad de ablación del nodo AV.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES PRINCIPALES

- La terapia de resincronización cardíaca en pacientes de la práctica clínica diaria, con insuficiencia cardíaca avanzada a pesar de un tratamiento médico óptimo y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo y bloqueo de rama izquierda, produce una mejoría evidente del grado funcional y una alta tasa de respondedores clínicos y una mejoría de los parámetros de función sistólica y de tamaño ventricular izquierdo.
- La supervivencia global y libre de eventos mayores de los pacientes con insuficiencia cardíaca con grado funcional avanzado con un tratamiento óptimo y bloqueo de rama izquierda, tratados con terapia de resincronización cardíaca puede considerarse elevada, en una enfermedad con una gran morbimortalidad.

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

- La localización del electrodo ventricular izquierdo en la región lateral del ventrículo izquierdo, es el único parámetro que hemos encontrado que influye en la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca.
- Prácticamente todos los pacientes tratados que presentan un remodelado ventricular favorable responden clínicamente a la terapia. Los respondedores clínicos presentan un porcentaje significativamente mayor de remodelado ventricular inverso que los que no responden a este tratamiento.

- Los pacientes con insuficiencia mitral severa tratados con terapia de resincronización presentan una respuesta clínica similar a los que no la tienen pero presentan un peor remodelado ventricular.
- La etiología isquémica de la cardiopatía subyacente no influye en la respuesta clínica y de remodelado ventricular de los pacientes tratados con terapia de resincronización.
- La terapia de resincronización cardíaca es útil en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento convencional, disfunción sistólica severa, bloqueo de rama izquierda y fibrilación auricular.



ABREVIATURAS

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology

AV: auriculo-ventricular

BiV: biventricular

BRD: bloqueo de rama derecha

BRI: bloqueo de rama izquierda

CPS: contracción postsistólica

DAI: Desfibrilador automático implantable

DTDVI: diámetro telediastólico VI

DTI: Doppler tisular

DTSVI: diámetro telesistólico VI

ECG: electrocardiograma

ESC: European Society of Cardiology

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidor de la enzima de angiotensina

IVT: integral velocidad-tiempo

mseg: milisegundos

NYHA: New York Heart Association

SR: strain rate

TSI: tissue synchronization imaging

TT: tissue tracking

TRC: Terapia de resincronización cardiaca

TRC-D: Terapia de resincronización cardiaca más DAI

VI: Ventrículo izquierdo

VTDVI: Volumen telediastólico ventricular izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico ventricular izquierdo

VV: interventricular



BIBLIOGRAFIA

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
2. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A.
4. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997;18:1771-9.
5. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
6. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.

7. Boix Martinez R, Almazan Isla J, Medrano Albero MJ. [Heart failure mortality in Spain, 1977-1998]. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:219-26.
8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-84.
9. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97:282-9.
10. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
11. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med.* 1999;159:29-34.
12. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1970;72:813-22.
13. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation.* 1999;100:999-1008.
14. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, Komuro I. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med.* 2003;42:465-9.
15. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular

- events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75.
16. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, Granger CB, Ross AM, Califf RM, Topol EJ. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators. *Circulation*. 1997;96:116-21.
 17. Myerburg RJ CA. Cardiac arrest and sudden cardiac death. *Heart diseases: a text book oof cardiovascular medicine*. 1997:742-79.
 18. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-27.
 19. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:150-6.
 20. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation*. 1989;80:1675-80.
 21. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*. 2000;6:276-85.
 22. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A,

- Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
23. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*. 2002;143:412-7.
24. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G, Bacchi-Reggiani L, Magelli C, Branzi A. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:899-902.
25. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438-45.
26. Gottipaty V. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker or prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:A145.

27. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122:528-34.
28. Schoeller R, Andresen D, Buttner P, Oezcelik K, Vey G, Schroder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1993;71:720-6.
29. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000;21:1246-50.
30. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, Jais P, Hocini M, Shah DC, Haissaguerre M, Clementy J. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2001;88:1436-41, A8.
31. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. 1999;99:1567-73.
32. Auricchio A, Klein H, Tockman B, Sack S, Stellbrink C, Neuzner J, Kramer A, Ding J, Pochet T, Maarse A, Spinelli J. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol*. 1999;83:136D-142D.
33. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, Schiller NB, Shinbane JS, Lesh MD, Merrick SH. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:13-21.

34. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1993;72:672-6.
35. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
36. Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, Valls-Bertault V, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG, Blanc JJ. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;83:1138-40, A9.
37. Kim WY, Sogaard P, Mortensen PT, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, Egeblad H. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart.* 2001;85:514-20.
38. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:1985-90.
39. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765-70.

40. Walker S LT, Rex S, Paul VE. Biventricular pacing decreases ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2000;102 Suppl 2:II-692-II3.
41. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI40-8.
42. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, Kunz D, Graf J, Markus KU, Hanrath P, Stellbrink C. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91:755-8.
43. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98:1510-6.
44. De Teresa PA CJ. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. *Vienna: Proceedings, VIIIth World Symposium of cardiaca Pacing*. 1983:95-100.
45. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999;83:130D-135D.
46. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of

- multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873-80.
47. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail.* 2000;6:369-80.
48. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:491-4.
49. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama.* 2003;289:730-40.
50. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
51. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27:1928-32.
52. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2006;27:2682-8.

53. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Ryden L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:399-406.
54. Curnis A CF, Macioli G, Bontempi L, Scivales A, Bianchetti F, et al. Economic evaluation of cardiac resynchronization in patients with moderate to severe heart failure. Results of the BRESCIA study. *PharmacoEconomics.* 2003;5:3-11.
55. Martínez-Ferrer J AA, Bello C, Rekondo J, Gil P, Sanz M. Evaluación económica de la estimulación biventricular como tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria. *Rev Esp Cardiol.* 2003;Suppl 2:52.
56. Escobar C H-MA, Blanco B, Escudero J, Marín I,, Rondón J ea. Resincronización cardíaca. Impacto socioeconómico sanitario. Relación coste-beneficio. *Rev Esp Cardiol.* 2004;suppl 2:192.
57. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart.* 2003;89:54-60.
58. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, Voogd PJ, Somer S, Boersma E, Steendijk P, Schaliij MJ, Van der Wall EE. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003;91:94-7.
59. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, Mortensen PT. 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.

60. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:489-99.
61. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Sitges M, Pavon-Jimenez R, Barba J, Cavero MA, Moya JL, Perez-Isla L, Brugada J. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2005;95:1436-40.
62. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2007;28:1827-34.
63. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Leon AR, Merlino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tavazzi L. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J.* 2005;149:600-5.
64. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117:2608-16.
65. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:194-201.
66. Newton J DJ, Kovac J. Prevalence of ecocardiographic left ventricular contractile dyssynchrony in patients with left bundle branch block: impact on pacing (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:130A.

67. Perez de Isla L, Florit J, Garcia-Fernandez MA, Evangelista A, Zamorano J. Prevalence of echocardiographically detected ventricular asynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:850-9.
68. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24:1500-6.
69. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, Mugica J, Ritter P. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:137-43.
70. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1615-22.
71. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:65-9.
72. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, Schiffgens B, Huvelle E, Auricchio A. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:536-45.

73. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetcs BJ, Nelson GS, Samejima H, Nevo E, Kass DA. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2052-8.
74. Kanzaki H, Jacques D, Sade LE, Severyn DA, Schwartzman D, Goresan J, 3rd. Regional correlation by color-coded tissue Doppler to quantify improvements in mechanical left ventricular synchrony after biventricular pacing therapy. *Am J Cardiol.* 2003;92:752-5.
75. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation.* 2004;109:978-83.
76. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1834-40.
77. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Laurenti A, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J.* 2001;142:881-96.
78. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, Martin RP, Leon AR. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004;94:817-20.

79. Gorcsan J, 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004;93:1178-81.
80. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zhang Y, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2004;110:66-73.
81. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, Claus P, Sinha AM, Bijnens B, Hanrath P, Sutherland GR. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:486-94.
82. Sun JP, Chinchoy E, Donal E, Popovic ZB, Perlic G, Asher CR, Greenberg NL, Grimm RA, Wilkoff BL, Thomas JD. Evaluation of ventricular synchrony using novel Doppler echocardiographic indices in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:845-50.
83. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1992;340:1308-12.
84. Oter Rodríguez R, Montiel JJ, Roldan Pascual T, Bardaji Ruiz A, Molinero de Miguel E. [Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on pacemakers]. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:947-66.
85. Curnis A NR, Mascioli G, Cesario AS. Left ventricular pacing lead choice based on coronary sinus venous anatomy. *Eur Heart J.* 2000;suppl J:j31-5.

86. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace*. 1999;1:126-30.
87. Cha YM, Nishimura RA, Hayes DL. Difference in mechanical atrioventricular delay between atrial sensing and atrial pacing modes in patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy: an electrical hemodynamic catheterization study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;6:133-40.
88. Perego GB, Chianca R, Facchini M, Frattola A, Balla E, Zucchi S, Cavaglia S, Vicini I, Negretto M, Osculati G. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:305-13.
89. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2002;106:2078-84.
90. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1238-40.
91. Díaz Infante E HMA, Brugada Terradellas J, Fernandez Lozano I, Garcia Bolao I, Leal del Ojo J, et al. Consenso sobre la terapia de Resincronización Cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:3B-11B.
92. Bocchiardo M, Achteplik M, Gaita F, Trappe HJ, Lozano I, Higgins S, Daoud E, Yong P, Duby C. Efficacy of biventricular sensing and treatment of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1989-91.

93. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1711-2.
94. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama.* 2003;289:2685-94.
95. Garrigue S, Barold SS, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1700-2.
96. Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:824-7.
97. Bantz K GD. Cardiac resynchronization therapy: a model to assess the economical value of this new technology (abstract). *Eur Heart J.* 2003;24 suppl:364.
98. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23:1780-7.
99. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart

- failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1258-63.
100. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:734-43.
101. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama.* 2002;288:3115-23.
102. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, De Spirito S, Guerra R, Patruno N, Serra F. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2117-24.
103. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110:2864-8.
104. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure--the

- REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J.* 2006;151:288-94.
105. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, de Servi S, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Tronconi L. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation.* 1989;80:1287-92.
106. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, Alpert JS, Fitzgerald D, Heidenreich P, Martin ET, Messer JV, Miller AB, Picard MH, Raggi P, Reed KD, Rumsfeld JS, Steimle AE, Tonkovic R, Vijayaraghavan K, Yeon SB, Hendel RC, Peterson E, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:187-204.
107. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J, 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2153-67.

108. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, van Erven L, Putter H, Verwey HF, van der Wall EE, Schalij MJ. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. *Circulation*. 2006;113:1295-304.
109. The World Heart Report. *Bringing the gaps heart statistics*. 1995;World Heart Organization.
110. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, Martinez Ferrer J, Quesada A, Macias A, Marin W, Escudier JM, Gomez AA, Gimenez Alcala M, Tamborero D, Berruezo A, Mont L. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol*. 2008;102:444-9.
111. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernandez-Cruz A, Muniz J, Reviriego B, Rigo F. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
112. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC, Jr. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*. 2002;106:2145-61.
113. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Jr., Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:281-8.
114. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99:2993-3001.
115. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:1974-9.
116. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. 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.
117. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-22.
118. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodelling and haemodynamic 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.
119. Macias A, Gavira JJ, Castano S, Alegria E, Garcia-Bolao I. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:421-7.
120. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, Verboven Y, Tavazzi L. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:438-45.
121. Vidal B, Sitges M, Delgado V, Mont L, Diaz-Infante E, Azqueta M, Pare C, Tolosana JM, Berruezo A, Tamborero D, Roig E, Brugada J. [Influence of cardiopathy etiology on responses to cardiac resynchronization therapy]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1264-71.
122. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:860-3.
123. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006;113:266-72.