






Terapia de resincronización cardíaca. Evolución a largo plazo de los pacientes respondedores y no respondedores

Cardiac Resynchronization Therapy. Long-Term Evolution of Responder and Non-Responder Patients

MARÍA E. SANTILLÁN¹, NÉSTOR O. GALIZIO¹, MTSAC, , MARÍA E. AMREIN¹, , LILIANA E. FAVALORO¹, , MARÍA F. RENEDO¹, MTSAC, , GUILLERMO A. CARNERO¹, MAURICIO MYSUTA¹, , JOSÉ L. GONZÁLEZ¹, MTSAC

RESUMEN

Introducción: La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un tratamiento eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y QRS ancho. Sin embargo, hay un porcentaje de estos que son no respondedores, lo que implicaría peores resultados clínicos.

Objetivos: Valorar las diferencias en parámetros ecocardiográficos de remodelado reverso y tasa de eventos [hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), muerte de todas las causas (MT), trasplante cardíaco (TXC) y terapias apropiadas (TA)] entre pacientes respondedores vs. no respondedores a la TRC.

Material y métodos: Se incluyeron 343 pacientes con TRC. Se los clasificó en respondedores y no respondedores según parámetros clínicos y ecocardiográficos. Se realizó seguimiento a 2 años, en que se evaluó el remodelado reverso y la incidencia de HIC, MT, TXC y TA.

Resultados: De los 343 pacientes, 17 % fueron no respondedores y 83 % respondedores. A los 6 meses y 12 meses no hubo diferencias significativas en cuando a diámetros ventriculares, pero si en la FEVI ($p < 0,001$), que aumentó más en los respondedores. A los 24 meses los respondedores presentaron menor diámetro diastólico ($p = 0,004$), menor diámetro sistólico ($p = 0,003$) y mayor FEVI ($p < 0,001$). Los no respondedores tuvieron significativamente mayor incidencia de HIC ($p < 0,001$), TXC ($p = 0,001$) y TA ($p = 0,002$) y un exceso de MT en el límite de la significación estadística ($p = 0,056$).

Conclusiones: Los pacientes respondedores a la TRC presentaron mayor remodelado reverso y mejor evolución clínica, en forma acorde a los resultados de estudios observacionales internacionales.

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca - Insuficiencia cardíaca - Evolución clínica - Hospitalización

ABSTRACT

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective treatment in patients with heart failure (HF), low left ventricular ejection fraction (LVEF) and wide QRS. However, there are a percentage of these patients who are non-responders, implying worse clinical outcomes.

Objectives: The aim of this study was to assess the differences in echocardiographic parameters of reverse remodeling and event rates [hospitalization for heart failure (HHF), all-cause mortality (ACM), heart transplantation (HTX) and appropriate therapies (AT)] between responder vs. non-responder patients to CRT.

Methods: A total of 343 patients with CRT, classified into responders and non-responders according to clinical and echocardiographic parameters, were included in the study. A 2-year follow-up was performed, in which reverse remodeling and the incidence of HHF, ACM, HTX and AT were evaluated.

Results: Among the 343 patients, 17% were non-responders and 83% responders. At 6 and 12 months there were no significant differences in ventricular diameters, but significant differences in LVEF ($p < 0.001$), with greater increase in responders. At 24 months, responders had smaller diastolic diameter ($p = 0.004$), smaller systolic diameter ($p = 0.003$) and higher LVEF ($p < 0.001$). Non-responders had significantly higher incidence of HHF ($p < 0.001$), HTX ($p = 0.001$) and AT ($p = 0.002$), and an excess of ACM at the limit of statistical significance ($p = 0.056$).

Conclusions: Patients responding to CRT presented greater reverse remodeling and better clinical evolution, in accordance with the results of international observational studies.

Key words: Cardiac Resynchronization Therapy - Heart Failure - Clinical Evolution - Hospitalization

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:216-221. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20771>

Recibido: 06/11/2023 - Aceptado: 05/02/2024

Dirección para correspondencia: María Eugenia Santillán. E-mail: maru-sg@hotmail.com, Solis 331, CABA



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) se estima entre el 1 y 3 % en la población adulta y asciende a más del 10 % y 30 % en mayores de 70 y 85 años, respectivamente. (1) En los últimos años el avance en el tratamiento médico ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes. (2,3) Sin embargo, cuando el tratamiento médico óptimo es insuficiente y el paciente sigue empeorando, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) surge como una alternativa eficaz para mejorar la calidad de vida, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y reducir la mortalidad en pacientes que reúnen los criterios para su indicación. (4,5)

La respuesta a la TRC depende de múltiples factores que incluyen la selección adecuada de los pacientes, la cardiopatía de base, el género, el implante del electrodo en vena apropiada del seno coronario, la programación de los intervalos A-V y V-V y el mantenimiento de un porcentaje de estimulación biventricular cercana al 100 %, entre otros. A pesar de todo esto, existe un porcentaje de estos pacientes que no responden a la TRC, lo que implicaría peores resultados clínicos a largo plazo.

OBJETIVOS

Valorar las diferencias en parámetros ecocardiográficos de remodelado reverso y tasa de eventos [hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), muerte de todas las causas (MT), trasplante cardíaco (TXC) y terapias apropiadas (TA, que incluyen marcapaseo antitaquicardia y choques apropiados)] entre pacientes respondedores vs. no respondedores a la TRC en un seguimiento a 2 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de datos recabados prospectivamente en una cohorte unicéntrica de 418 pacientes con IC, en que se implantaron dispositivos de TRC entre marzo de 2003 y diciembre de 2020. De ellos, 75 fueron excluidos del análisis por falta de datos completos en el seguimiento. Con base en parámetros clínicos y ecocardiográficos se clasificó a los pacientes en respondedores (aquellos que redujeron al menos una clase funcional NYHA, o incrementaron la FEVI un 5 % en valores absolutos) y no respondedores (los que no cumplieron con dichos requisitos). Se realizó un seguimiento a 2 años, en que se evaluaron parámetros ecocardiográficos de remodelado reverso: diámetro diastólico del VI (DDVI), diámetro sistólico del VI (DSVI) y FEVI, y la incidencia de eventos significativos: HIC, MT, TXC y TA.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar, y se compararon con el test de t. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y se compararon con test de chi cuadrado o test de Fisher, según correspondiera. Se consideró significación estadística un valor de p a 2 colas $<0,05$.

RESULTADOS

De los 343 pacientes evaluados, 58 (17 %) fueron no respondedores y 285 (83 %) respondedores. Las características basales de la población se encuentran en la Tabla 1; la edad promedio de implante fue de 64 años, el porcentaje de mujeres en el grupo de no respondedores fue mayor. El 68 % de los pacientes respondedores tenía etiología no isquémica, mientras que en el grupo no respondedores ello ocurrió en el 50 %. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, ni en el ecocardiograma basal. La mayoría de los pacientes estaba en clase funcional NYHA I o II. Hubo sí diferencias en el electrocardiograma (ECG) basal: en el grupo de no respondedores solo el 31 % tenía bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), vs. el 66 % de los respondedores. La duración del QRS basal fue menor en el grupo no respondedor.

A los 6 meses y 12 meses no hubo diferencias significativas en cuanto a los diámetros ventriculares, pero sí, lógicamente en la FEVI ($p < 0,001$), ya que el aumento de la misma era uno de los criterios para definir respuesta al tratamiento. A los 24 meses hubo diferencias en el grupo de pacientes respondedores; fueron significativamente menores el DDVI ($p = 0,004$) y el DSVI ($p = 0,003$) y mayor la FEVI ($p < 0,001$). (Figura 1)

Al finalizar el seguimiento a 2 años, el 82 % de los pacientes no respondedores habían tenido una HIC, frente a un 13,6 % de los respondedores ($p < 0,001$). De los no respondedores, 6 pacientes (10,3 %) murieron en el seguimiento (todas las muertes fueron de causa cardiovascular, 5 por IC y 1 por muerte súbita). De los pacientes respondedores murieron 12 (4,2 %), 8 por causa cardiovascular (7 por IC y 1 por tormenta eléctrica) y 4 por causa no cardiovascular. Ello implica una diferencia en el límite de la significación estadística ($p = 0,056$). Se llevó a cabo TXC en el 10,3 % de los pacientes no respondedores vs. 2,1 % de los respondedores ($p = 0,001$). En cuanto a la incidencia de terapias apropiadas, fue de 17,2 % en los no respondedores, frente a 5,6 % en los respondedores ($p = 0,002$). (Figura 2)

DISCUSIÓN

La TRC es un tratamiento eficaz para la IC refractaria a tratamiento médico, en un subgrupo de pacientes que reúnen criterios para su indicación. Esto fue demostrado en grandes estudios aleatorizados, entre ellos MIRACLE, COMPANION, CARE HF, REVERSE, MADIT CRT y RAFT, en los cuales se basan las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica (6-11). Sin embargo, no todos los pacientes responden a la TRC. Según el estudio analizado este porcentaje varía entre un 20 y un 40 %, lo cual depende, en parte, de la definición utilizada de respuesta al tratamiento. Si bien no existe en la actualidad un consenso para definir los parámetros de respuesta a la TRC, los más

	Respondedores (n = 285)	No Respondedores (n = 58)	p
Edad (Años)	63,9 ± 11	64,2 ± 9	0,214
Sexo masculino	194 (68 %)	28 (48 %)	0,004
Etiología			
Isquémica	90 (31 %)	29 (50 %)	0,007
No isquémica	195 (68 %)	29 (50 %)	
Factores de riesgo			
HTA	177 (62 %)	41 (70 %)	0,215
DM	68 (23 %)	15 (25 %)	0,745
Medicación Basal			
Furosemida	206 (72 %)	43 (74 %)	0,772
Espironolactona/eplerenona	248 (87 %)	47 (81 %)	0,231
IECA/ARA II	267 (93 %)	53 (91 %)	0,522
BB	277 (97 %)	57 (98 %)	0,638
Prevención			
Primaria	256 (89 %)	47 (81 %)	0,572
Secundaria	16 (5,6 %)	7 (12 %)	0,073
TRC-P	13 (4,5 %)	4 (7 %)	0,455
CF basal (NYHA)			
I	11 (3,8 %)	7 (12 %)	0,010
II	131 (45,9 %)	28 (48 %)	0,747
III	139 (48,77 %)	22 (37 %)	0,131
IV	4 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0,852
ECG basal			
FA	70 (24 %)	21 (36 %)	0,067
BCRI	189 (66 %)	18 (31 %)	< 0,001
Duración QRS (ms)	165,3 ± 26,3	156,5 ± 31,21	0,003
Ecocardiograma			
DDVI (mm)	67,5 ± 9	68,4 ± 10	0,515
DSVI (mm)	54,6 ± 11	57,4 ± 12	0,155
FEVI (%)	25,11 ± 6	25,5 ± 6	0,357

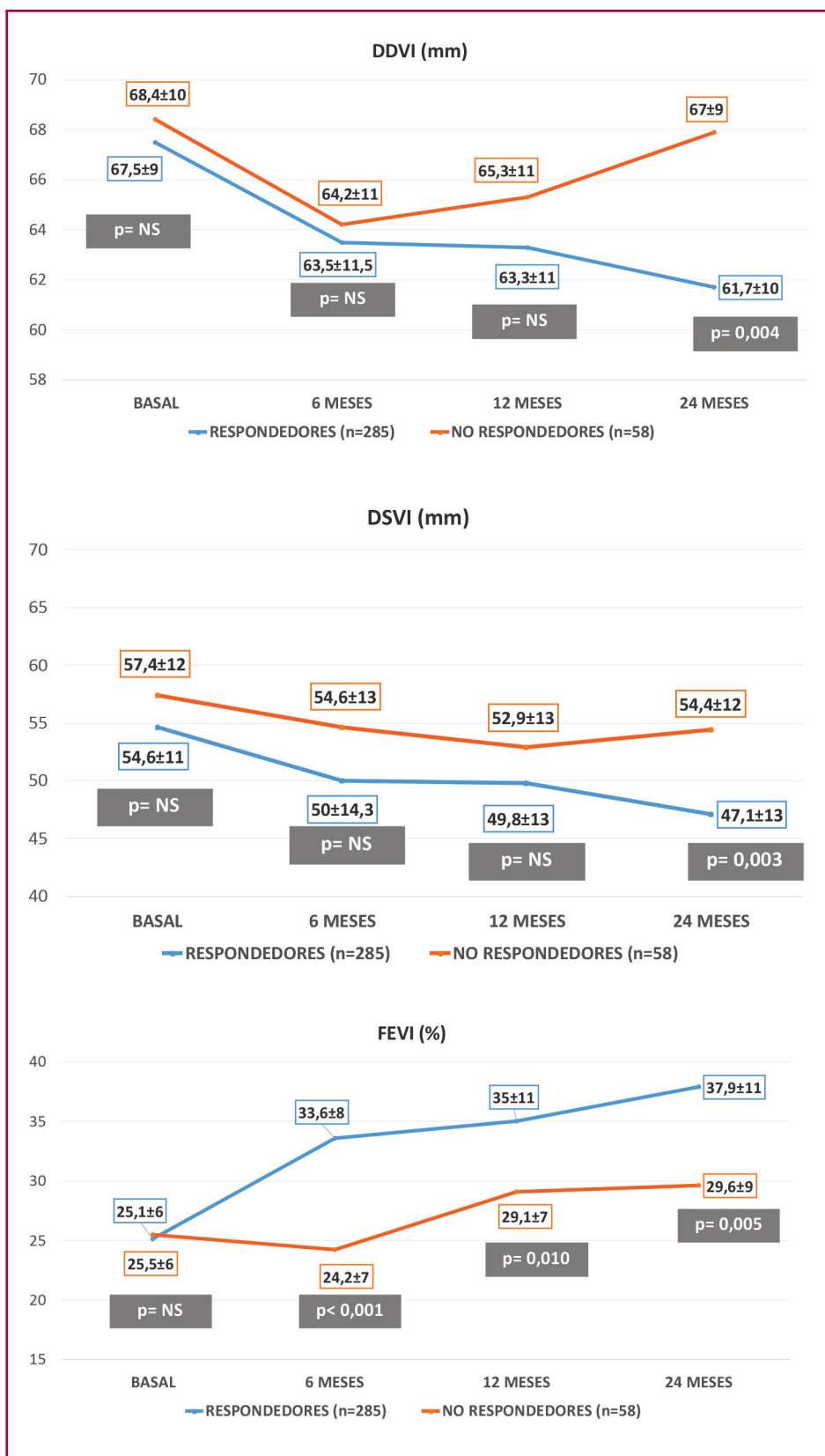
ARA II: antagonistas de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DM: diabetes; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TRC-P: terapia de marcapasos resincronizador, sin cardiodesfibrilador asociado. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, n (%); las variables cuantitativas como media ± desviación estándar.

Tabla 1. Características basales

utilizados son parámetros clínicos (clase funcional y calidad de vida), parámetros ecocardiográficos de remodelado reverso, y tasa de eventos clínicos, como HIC y mortalidad. Según el autor, estos se utilizan solos o combinados para definir la respuesta. Desde hace años se ha intentado detectar los factores relacionados con esta falta de respuesta. Los primeros identificados fueron el ancho del QRS, el BCRI y la clase funcional, sobre los cuales se basan los criterios de indicación en la actualidad. En 2009 Mullens y cols. estudiaron a 75 pacientes con síntomas persistentes de IC y falta de remodelado reverso del VI a los 6 meses del implante.

La mayoría de los pacientes tenían razones identificables para una respuesta subóptima: configuración inadecuada del dispositivo (47 %), tratamiento médico subóptimo (32 %), arritmias que ocasionaban bajo porcentaje de TRC (32 %), posición del catéter del VI inadecuada (21 %), falta de disincronía basal (9 %). (12) El género también es un factor a tener en cuenta; un metaanálisis demostró que las mujeres tenían menor mortalidad total y mayor remodelado reverso en comparación con los hombres. (13) Otro factor fundamental es la etiología. En 2005 Gasparini y cols. demostraron que los pacientes con miocardiopatía no isquémica tu-

Fig. 1. Evolución ecocardiográfica en respondedores y no respondedores



DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

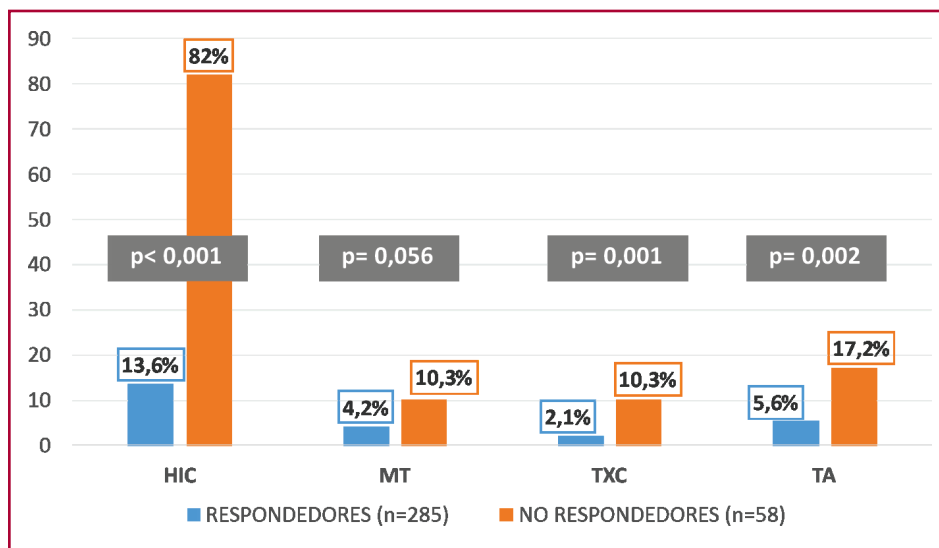


Fig. 2. Incidencia de eventos en respondedores y no respondedores

vieron aumento mayor de la FEVI y mejoría en la clase funcional. (14) Esto fue confirmado por estudios posteriores. (15) Actualmente hay indicios de que algunas variables genéticas también podrían estar relacionadas, aunque todavía resta mucho por estudiar. (16)

En nuestro estudio, hasta donde sabemos el más extenso y con mayor seguimiento en Argentina, utilizamos parámetros combinados de mejoría de clase funcional y remodelado reverso para definir la respuesta. El porcentaje de no respondedores fue 17%, y la evolución a largo plazo de estos pacientes fue peor, con una tasa significativamente mayor de HIC, TXC, MT y TA en comparación con los pacientes respondedores. Si bien nuestro trabajo tuvo una baja tasa de pacientes no respondedores comparado con la bibliografía, los resultados clínicos adversos en esta población nos motivan a seguir trabajando con el fin identificar factores relacionados con la respuesta subóptima a la TRC, para realizar intervenciones tempranas y tratar de mejorar su pronóstico a largo plazo.

CONCLUSIÓN

En nuestra población, los pacientes respondedores tuvieron parámetros ecocardiográficos de remodelado reverso significativamente mejores. Ello puede explicar la tasa significativamente menor de HIC, MT, TXC y TA en comparación con los pacientes no respondedores.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:1-80
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>. Erratum for: *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1757-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011>
- Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023;20:e17-e91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1538>
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC): With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2022;24:71-164. <https://doi.org/10.1093/europace/euac023>
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168>
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D,

- Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
9. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization REVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
10. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
11. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
12. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:765-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.024>
13. Yin FH, Fan CL, Guo YY, Zhu H, Wang ZL. The impact of gender difference on clinical and echocardiographic outcomes in patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0176248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176248>
14. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Falotra F, Marchesina UL, Mangiacavchi M, Klersy C, Gronda E. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1P2):175-80. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.00011.x>
15. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Profound differences in prognostic impact of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy relate to heart failure etiology. *Heart Rhythm*. 2018;15:130-6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.08.021>
16. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, Goethals M, de Bruyne B, Wijns W, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:129-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.087>