

## Artículo original

# Arritmias ventriculares en superrespondedores a la terapia de resincronización cardiaca



Inés García-Lunar<sup>a,b,c</sup>, Víctor Castro-Urda<sup>a,\*</sup>, Jorge Toquero-Ramos<sup>a</sup>, Susana Mingo-Santos<sup>d</sup>, Vanessa Moñivas-Palomero<sup>d</sup>, Cristina Daniela Mitroi<sup>d</sup>, Manuel Sánchez-García<sup>a</sup>, Elena Pérez-Pereira<sup>a</sup>, Hugo E. Delgado<sup>a</sup> e Ignacio Fernández-Lozano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Quirón, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Imagen Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 13 de agosto de 2013

Aceptado el 27 de enero de 2014

On-line el 4 de junio de 2014

## Palabras clave:

Terapia de resincronización cardiaca

Superrespondedores

Arritmias ventriculares

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La terapia de resincronización cardiaca se asocia a mejora de la calidad de vida y reducción de la morbimortalidad de los pacientes con disfunción ventricular grave y QRS ancho. Sobre su papel en la reducción de arritmias ventriculares, hay más discusión.

**Métodos:** Se comparó la incidencia de arritmias ventriculares en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable con función de resincronización cardiaca, según el grado de respuesta ecocardiográfica a la resincronización. Se clasificó a los pacientes en tres subgrupos: superrespondedores, respondedores y no respondedores.

**Resultados:** Se incluyó a 196 pacientes seguidos durante una mediana de 30,1 [intervalo intercuartílico, 18,0-55,1] meses. Se documentó presencia de arritmias ventriculares en 37 pacientes (18,8%); 3 pacientes (5,9%) del grupo de superrespondedores presentaron arritmias ventriculares, en comparación con 14 (22,2%) del grupo de respondedores y 20 (24,4%) del grupo de no respondedores ( $p = 0,025$ ). En el análisis multivariable, el implante del dispositivo en prevención secundaria (*odds ratio* = 4,04; intervalo de confianza del 95%, 1,52-10,75;  $p = 0,005$ ), la ausencia de superrespuesta ecocardiográfica (*odds ratio* = 3,81; intervalo de confianza del 95%, 1,04-13,93;  $p = 0,043$ ), un QRS > 160 ms (*odds ratio* = 2,39; intervalo de confianza del 95%, 1,00-1,35;  $p = 0,049$ ) y el tratamiento con amiodarona (*odds ratio* = 2,47; intervalo de confianza del 95%, 1,03-5,91;  $p = 0,041$ ) fueron los únicos predictores independientes de aparición de arritmias ventriculares.

**Conclusiones:** Los pacientes superrespondedores a la terapia de resincronización cardiaca presentan una disminución significativa en la incidencia de arritmias ventriculares respecto a los demás pacientes. Pese a ello, los episodios arrítmicos no llegan a desaparecer por completo en este subgrupo.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Ventricular Arrhythmias in Super-responders to Cardiac Resynchronization Therapy

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Cardiac resynchronization therapy is associated with improved quality of life and reduced morbidity and mortality in patients with severe ventricular dysfunction and wide QRS. However, its role in the reduction of ventricular arrhythmias is more controversial.

**Methods:** We compared the incidence of ventricular arrhythmias in patients who were undergoing cardiac resynchronization therapy with an implantable cardioverter-defibrillator in terms of the degree of echocardiographic response to resynchronization. Patients were classified in 3 subgroups: super-responders, responders, and nonresponders.

**Results:** We included 196 patients who were followed up for a median 30.1 months [interquartile range, 18.0-55.1 months]. We recorded the presence of ventricular arrhythmias in 37 patients (18.8%); 3 patients (5.9%) in the super-responder group had ventricular arrhythmias vs 14 (22.2%) among the responders and 20 (24.4%) in the group of nonresponders ( $P = .025$ ). In multivariate analysis, the only independent predictors of the appearance of ventricular arrhythmias were secondary-prevention device implantation (*odds ratio* = 4.04; 95% confidence interval, 1.52-10.75;  $P = .005$ ), absence of echocardiographic super-response (*odds ratio* = 3.81; 95% confidence interval, 1.04-13.93;  $P = .043$ ), QRS >160 ms (*odds ratio* = 2.39; 95% confidence interval, 1.00-1.35;  $P = .049$ ) and treatment with amiodarone (*odds ratio* = 2.47; 95% confidence interval, 1.03-5.91;  $P = .041$ ).

## Keywords:

Cardiac resynchronization therapy

Super-responders

Ventricular arrhythmias

\* Autor para correspondencia: Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: vcastrou14@me.com (V. Castro-Urda).

**Conclusions:** The patients classified as super-responders to cardiac resynchronization therapy had a significant reduction in incidence of ventricular arrhythmias by comparison with the other patients. Despite this, arrhythmic episodes do not completely disappear in this subgroup.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
NR: no respondedores  
R: respondedores  
SR: superrespondedores  
TRC: terapia de resincronización cardiaca

## INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la terapia de resincronización cardiaca (TRC) mejora la calidad de vida y reduce las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes con disfunción ventricular grave y QRS ancho en el electrocardiograma de superficie<sup>1-4</sup>.

El grado de remodelado ventricular con la estimulación biventricular es muy variable, y se ha descrito que hasta un 20-30% de los pacientes presentan una reducción muy significativa de volúmenes ventriculares y práctica normalización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). A tales pacientes se los ha denominado superrespondedores (SR), pues presentan una disminución de mortalidad y eventos cardiovasculares durante el seguimiento respecto a los respondedores leves o no respondedores (NR)<sup>5-6</sup>.

Sin embargo, el papel de la TRC en la reducción de las arritmias ventriculares está en discusión, y hay gran controversia al respecto. Algunos trabajos confirman que la TRC se asocia a reducción de muerte súbita y arritmias ventriculares<sup>7-11</sup>, principalmente cuando hay remodelado positivo y el seguimiento es largo. También existen trabajos en los que no hay reducción de arritmias ventriculares o incluso aumentan<sup>12-15</sup>. La reducción de arritmias ventriculares se relaciona con remodelado ventricular positivo, mejoría de la fracción de eyección y reducción de los volúmenes ventriculares, el estrés parietal y la activación neurohormonal. El incremento en la incidencia de arritmias ventriculares se produce por un cambio en la secuencia de activación desde epicardio a endocardio, con un aumento en la dispersión de la repolarización transmural, alargamiento del intervalo QT y riesgo de arritmias polimorfos tipo *torsade de pointes*.

El objetivo del estudio es analizar y comparar la incidencia de arritmias ventriculares en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable (DAI) con TRC según el tipo de respuesta ecocardiográfica. En caso de ausencia o muy baja incidencia de arritmias ventriculares en pacientes considerados SR, sería planteable, en el momento del recambio del dispositivo, cambiarlo por un marcapasos en vez de un DAI, con el consecuente ahorro económico, de vital importancia en la actualidad.

## MÉTODOS

### Selección de pacientes y diseño

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes a los que se había implantado un DAI-TRC. Se incluyó a todos los pacientes con

un DAI-TRC implantado en nuestro centro entre junio de 1999 y febrero de 2012. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con insuficiencia cardiaca y clase funcional de la *New York Heart Association*  $\geq$  II, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq$  35%, QRS  $\geq$  120 ms y tratamiento médico óptimo.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, clase funcional de la *New York Heart Association*, tipo de cardiopatía, infarto de miocardio previo, FEVI, anchura de QRS, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, grado de insuficiencia mitral, implante en prevención primaria o secundaria, presencia de fibrilación auricular, tipo de trastorno de la conducción, posición final del electrodo en dos proyecciones diferentes (apical, medial o basal en proyección posteroanterior y anterior, lateral o posterior en proyección lateral), umbral de electrodo de ventrículo izquierdo, tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca, tratamiento antiarrítmico y presencia de diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, definida como aclaramiento de creatinina  $<$  50 ml/min.

### Seguimiento de los pacientes

Se siguió a los pacientes semestral o anualmente en consultas ambulatorias de DAI. También se siguió mediante monitorización a distancia a los pacientes con dispositivos dotados de dicha tecnología. Asimismo se interrogaron los dispositivos en cualquier visita al servicio de urgencias por algún síntoma relacionado con el DAI. Tres electrofisiólogos expertos (IFL, JTR y VCU) revisaron y analizaron todos los episodios de arritmia ventricular.

### Clasificación de los pacientes

Se clasificó como SR<sup>16</sup> a los pacientes cuya FEVI medida a los 12 meses del implante se hubiera al menos duplicado respecto a la obtenida en el momento del implante o fuera  $\geq$  45%. De los pacientes con seguimientos  $<$  1 año, se usaron los datos del último ecocardiograma realizado. Se clasificó como respondedores (R)<sup>17</sup> a los pacientes cuya FEVI medida a los 12 meses tras el implante se hubiera incrementado en  $\geq$  5 puntos respecto a la medida inicialmente. De los pacientes con seguimientos  $<$  1 año, se usaron los datos del último ecocardiograma realizado. Se consideró NR a los demás pacientes.

### Ecocardiogramas

Todos los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo Philips iE33<sup>®</sup>. Se realizó a todos los pacientes un ecocardiograma basal en el momento del implante y otro 12 meses después. Se recogieron las siguientes medidas: FEVI mediante regla de Simpson, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y grado de insuficiencia mitral. Tres ecocardiografistas expertos (SMS, VMP e IGL) revisaron todos los estudios.

### Programación de los dispositivos

Se definió como arritmia ventricular cualquier episodio detectado por el DAI que requiriera tratamiento mediante

estimulación antitaquicardia o choque. La programación del DAI quedó a criterio del médico responsable. No obstante, la forma habitual de programación en nuestro centro se basa en intervalos de detección largos y puntos de corte para taquicardia y fibrilación altos, lo cual reduce el riesgo de que se produzcan terapias evitables o inapropiadas<sup>18,19</sup>. También es habitual la programación mediante secuencias de estimulación antitaquicardia en zona de taquicardia ventricular y estimulación antitaquicardia durante o antes de la carga en zona de fibrilación ventricular<sup>20</sup>. No se consideró arritmia ventricular la no sostenida o la terapia considerada inapropiada.

### Análisis estadístico

Para evaluar la normalidad de las distintas variables incluidas en el análisis, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y mediana [intervalo intercuartílico] en caso de distribución no normal. Las variables categóricas se muestran como frecuencias absolutas y porcentaje. Las características basales en los tres subgrupos de pacientes se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  para variables categóricas y mediante análisis de la varianza para variables cuantitativas, con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ajustadas. El cálculo de la *odds ratio* (OR) para arritmias ventriculares se hizo mediante prueba de la  $\chi^2$ . Con el fin de valorar el efecto independiente de las distintas variables en la incidencia de arritmias ventriculares, se construyó un modelo de regresión logística incluyendo todas las variables con valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariable. Se realizó una curva de Kaplan-Meier para comparar la tasa de supervivencia libre de eventos por subgrupos mediante *log rank test*. También se analizó la mortalidad según subgrupos mediante *log rank test*. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### RESULTADOS

Se implantó un DAI-TRC a un total de 306 pacientes entre junio de 1999 y febrero de 2012. De ellos, se excluyó a 9 pacientes que fallecieron en los primeros 6 meses, 5 pacientes que recibieron trasplante cardiaco en el mismo periodo, 21 pacientes perdidos en el seguimiento y 75 pacientes sin seguimiento ecocardiográfico adecuado (figura 1), de modo que 196 pacientes constituyeron la población de estudio. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes incluidos y excluidos del análisis en cuanto a las características basales principales: edad ( $p = 0,6$ ), sexo ( $p = 0,07$ ), clase funcional de la *New York Heart Association* ( $p = 0,5$ ), cardiopatía de base ( $p = 0,08$ ), infarto agudo de miocardio previo ( $p = 0,1$ ), fibrilación auricular ( $p = 0,2$ ), implante en prevención secundaria ( $p = 0,2$ ), anchura del QRS ( $p = 0,5$ ) y FEVI inicial ( $p = 0,08$ ). Únicamente se encontró una mayor proporción de casos con bloqueo de rama izquierda en el grupo de pacientes incluidos en el análisis respecto a los pacientes excluidos (el 80,1 frente al 66%;  $p = 0,004$ ).

Las características basales de los pacientes según el tipo de respuesta ecocardiográfica a la TRC se muestran en las tablas 1 y 2.

Hubo un menor porcentaje de pacientes SR con cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio previo en comparación con los pacientes NR. El porcentaje de pacientes en tratamiento con amiodarona fue inferior en el grupo de SR que entre los NR. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a la toma de fármacos habituales para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o la presencia de insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus. El posicionamiento apical del electrodo de ventrículo izquierdo



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio. DAI-TRC: desfibrilador automático implantable con terapia de resincronización cardiaca; TxC: trasplante cardiaco.

ocurrió en mayor porcentaje en los grupos de NR y R que en el de SR. Asimismo, en los pacientes NR, el posicionamiento anterior fue más frecuente que en los R.

De los 196 pacientes incluidos, se consideró SR a 51 (26%), R a 63 (32%) y NR a 82 (42%) de acuerdo con los criterios ecocardiográficos expuestos anteriormente.

Los pacientes SR mostraron una mejoría estadísticamente significativa de todos los parámetros ecocardiográficos (FEVI y diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo) en comparación con los pacientes R y NR (tabla 3).

Tras una mediana de seguimiento de 30,1 [18,0-55,1] meses, 37 pacientes (18,8%) presentaron arritmias ventriculares; 3 pacientes (5,9%) del grupo de SR, frente a 14 (22,2%) del grupo de R y 20 (24,4%) del grupo de NR (tabla 4).

La probabilidad de presentar una arritmia ventricular en el grupo de R en comparación con el grupo de SR fue OR = 4,6 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,2-16,9;  $p = 0,015$ ). Es decir, hubo una reducción del 78,2% en el riesgo de presentar arritmias ventriculares del grupo de SR en comparación con el de R. En el grupo de NR fue OR = 5,2 (IC95%, 1,5-18,4;  $p = 0,006$ ) en comparación con el grupo de SR, de modo que hubo una reducción del 80,8% en el riesgo de arritmias ventriculares del grupo de SR. No hubo diferencias significativas en el riesgo de arritmias entre R y NR (OR = 1,1; IC95%, 0,7-1,7;  $p = 0,8$ ).

Durante el seguimiento murieron 40 pacientes (20,4%). No hubo diferencias significativas entre los subgrupos de respuesta ecocardiográfica ( $p = 0,92$ ).

Debido a que entre R y NR no observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia de arritmias, dichos grupos se agruparon en uno solo (no SR) para la curva de supervivencia libre de arritmias ventriculares y los análisis univariable y multivariable.

**Tabla 1**

Características clínicas basales de los pacientes según tipo de respuesta a la terapia de resincronización cardiaca

	NR (n = 82)	R (n = 63)	SR (n = 51)
Edad (años)	62,0 ± 9,7	62,4 ± 10,6	64,7 ± 8,3
Varones	72 (87,8)	55 (87,3)	40 (78,4)
Diabetes mellitus	28 (36,8)	23 (40,4)	13 (26,5)
Clase funcional de la NYHA			
II	18 (22,0)	16 (25,4)	8 (15,7)
III	61 (74,4)	46 (73,0)	42 (82,4)
IV	3 (3,7)	1 (1,6)	1 (2,0)
Cardiopatía			
Idiopática	37 (45,1)	34 (54,0)	32 (62,7)
Isquémica	45 (54,9)	29 (46,0)	17 (33,3) <sup>*</sup>
Otras	0	0	2 (4)
IAM previo	42 (51,2)	23 (36,5)	11 (21,6) <sup>*</sup>
Implante en prevención secundaria	16 (19,5)	16 (25,4)	5 (9,8)
Insuficiencia renal (CrCl < 50 ml/min)	27 (35,5)	20 (35,1)	13 (26,5)
Tratamiento farmacológico			
IECA/ARA-II	72 (94,7)	49 (87,5)	45 (91,8)
Bloqueadores beta	72 (94,7)	52 (91,2)	46 (93,9)
ARM	57 (75,0)	40 (70,2)	35 (71,4)
Tratamiento antiarrítmico			
Amiodarona	34 (44,7)	17 (29,8)	13 (26,5) <sup>*</sup>
Sotalol	5 (6,6)	2 (3,5)	2 (4,1)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; CrCl: aclaramiento de creatinina; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NR: no respondedores; NYHA: *New York Heart Association*; R: respondedores; SR: superrespondedores.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>\*</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y superrespondedores.

El análisis mediante curva de Kaplan-Meier para probabilidad acumulada de arritmias ventriculares (figura 2) mostró que los pacientes SR presentaban menor riesgo de eventos arrítmicos (p = 0,020) que los otros dos grupos analizados conjuntamente.

En el análisis univariable (tabla 5), el sexo femenino (OR = 0,8; IC95%, 0,8-0,9), la superrespuesta ecocardiográfica (OR = 0,20; IC95%, 0,06-0,70) y clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV (OR = 0,4; IC95%, 0,2-0,9) fueron las únicas variables estadísticamente significativas protectoras contra la arritmia ventricular, mientras que el implante de DAI en prevención secundaria (OR = 4,2; IC95%, 1,9-9,4) y el tratamiento con amiodarona (OR = 3,4; IC95%, 1,6-7,3) se asociaron a mayor riesgo de taquicardia ventricular durante el seguimiento.

Finalmente se realizó un análisis multivariable. No se pudo incluir de dicho análisis el sexo, pues no había ninguna mujer con recurrencia de arritmia ventricular en el seguimiento. En este análisis, la ausencia de superrespuesta a la TRC (OR = 3,81; IC95%, 1,04-13,93; p = 0,043), el implante del dispositivo en prevención secundaria (OR = 4,04; IC95%, 1,52-10,75; p = 0,005), el tratamiento con amiodarona (OR = 2,47; IC95%, 1,03-5,91; p = 0,041) y el QRS > 160 ms (OR = 2,39; IC95%, 1,00-1,35; p = 0,049) fueron los únicos factores independientes predictores de arritmias ventriculares (tabla 6).

## DISCUSIÓN

En el estudio, se pretende comparar la incidencia de eventos arrítmicos ventriculares en pacientes portadores de DAI con TRC

**Tabla 2**

Características electrocardiográficas, ecocardiográficas y relacionadas con el implante del dispositivo de los pacientes según tipo de respuesta a la terapia de resincronización cardiaca

	NR (n = 82)	R (n = 63)	SR (n = 51)
QRS (ms)	159,7 ± 24,6	163,2 ± 23,2	160,7 ± 19,3
Trastorno de conducción			
BRI	62 (75,6)	52 (82,5)	43 (84,3)
BRD	3 (3,7)	2 (3,2)	2 (3,9)
TCIV	13 (15,8)	4 (6,4)	2 (3,9)
MP	4 (4,9)	5 (7,9)	4 (7,8)
QRS (ms)	159,7 ± 24,8	162,55 ± 23,4	160,7 ± 19,3
FA	20 (24,4)	21 (33,3)	11 (21,6)
FEVI (%)	27,7 ± 6,4 <sup>a</sup>	22,6 ± 5,7 <sup>b</sup>	26,1 ± 7,9
IM grado 3-4	13 (16,5)	12 (20,0)	7 (14,3)
Electrodo epicárdico	3 (13,6)	0	2 (15,4)
Umbral VI medio (V)	1,4 ± 0,9	1,4 ± 0,99	1,6 ± 1,3
Posición del electrodo			
Proyección PA			
Basal	15 (21,7)	10 (20,4)	7 (14,9)
Medio	29 (42,0)	21 (42,9) <sup>b</sup>	34 (72,3) <sup>c</sup>
Apical	25 (36,2)	18 (36,7) <sup>b</sup>	6 (12,8) <sup>c</sup>
Proyección lateral			
Anterior	18 (26,1) <sup>a</sup>	1 (2,0)	4 (8,5)
Lateral	16 (23,2)	17 (34,7)	19 (40,4)
Posterior	35 (50,7)	31 (63,3)	24 (51,1)

BRI: bloqueo de rama izquierda; BRD: bloqueo de rama derecha; TCIV: trastorno de conducción intraventricular; MP: ritmo de marcapasos; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; PA: posteroanterior; NR: no respondedores; R: respondedores; SR: superrespondedores. Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y respondedores.

<sup>b</sup> p < 0,05 para la comparación entre respondedores y superrespondedores.

<sup>c</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y superrespondedores.

**Tabla 3**

Comparación de parámetros ecocardiográficos en el seguimiento entre pacientes superrespondedores, respondedores y no respondedores

	NR (n = 82)	R (n = 63)	SR (n = 51)
FEVI	26,1 ± 7,4 <sup>a</sup>	34,8 ± 6,9 <sup>b</sup>	47,1 ± 7,4 <sup>c</sup>
DTDVI	69,1 ± 9,9 <sup>a</sup>	64,5 ± 8,8 <sup>b</sup>	56,9 ± 10,3 <sup>c</sup>
DTSVI	58,3 ± 10,3 <sup>a</sup>	52,1 ± 8,9 <sup>b</sup>	43,4 ± 10,6 <sup>c</sup>
IM grado 3-4 (%)	15 (18,5)	11 (17,7) <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; NR: no respondedores; R: respondedores; SR: superrespondedores.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y respondedores.

<sup>b</sup> p < 0,05 para la comparación entre respondedores y superrespondedores.

<sup>c</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y superrespondedores.

según la respuesta ecocardiográfica en cuanto a remodelado ventricular.

Actualmente el principal factor de decisión para implantar DAI es la FEVI, y se ha establecido en general que una FEVI ≤ 35% es indicación de implante<sup>21</sup>. Por dicho motivo, para los pacientes con DAI-TRC, en caso de mejoría de la FEVI al final de la vida del dispositivo, en especial en el grupo de SR, cambiar el DAI por un marcapasos-TRC podría ser una opción que considerar, con el consecuente ahorro económico.

**Tabla 4**

Incidencia de arritmias ventriculares según el tipo de respuesta ecocardiográfica

Arritmias ventriculares	NR (n = 82)	R (n = 63)	SR (n = 51)
Sí (n = 37)	20 (24,4)	14 (22,2) <sup>a</sup>	3 (5,9%) <sup>b</sup>
No (n = 159)	62 (75,6)	49 (77,8) <sup>a</sup>	48 (94,1) <sup>b</sup>

NR: no respondedores; R: respondedores; SR: superrespondedores.

Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup> p < 0,05 para la comparación entre respondedores y superrespondedores.

<sup>b</sup> p < 0,05 para la comparación entre no respondedores y superrespondedores.

**Tabla 5**

Análisis univariable de predicción de arritmias ventriculares según variables clínicas

	OR (IC95%)	p
Edad > 63 años	1,0 (0,7-1,5)	0,8
Sexo femenino	0,8 (0,8-0,9)	0,005
Clase funcional de la NYHA III-IV	0,4 (0,2-0,9)	0,02
Cardiopatía (CPI/MCD)	1,6 (0,8-3,4)	0,2
IAM previo	1,7 (0,8-3,4)	0,2
Prevención secundaria	4,2 (1,9-9,4)	< 0,005
BRI	1,0 (0,4-2,5)	0,9
QRS > 160 ms	1,8 (0,9-3,6)	0,1
FA	1,0 (0,5-2,3)	0,9
FEVI > 25%	0,7 (0,3-1,5)	0,4
IM grado 3-4	1,0 (0,4-2,5)	0,9
Superrespondedor	0,2 (0,06-0,7)	0,006
Amiodarona	3,4 (1,6-7,3)	0,001

BRI: bloqueo de rama izquierda; CPI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: insuficiencia mitral; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio.

**Tabla 6**

Análisis multivariable de predicción de arritmias ventriculares

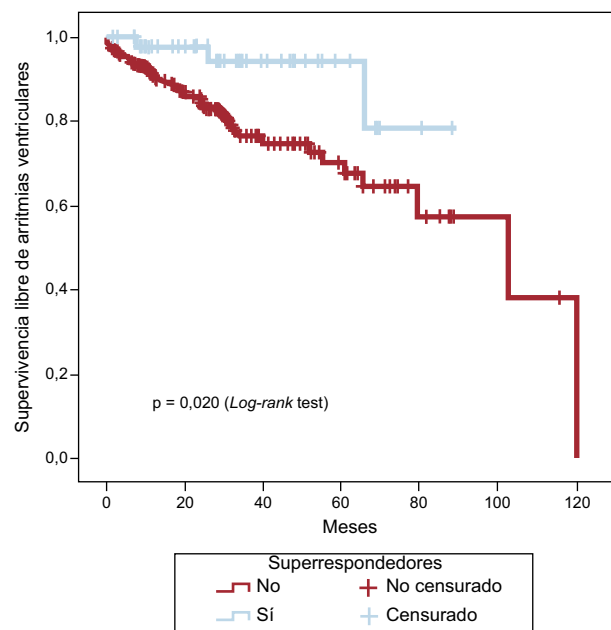
	OR (IC95%)	p
Ausencia de superrespuesta ecocardiográfica	3,81 (1,04-13,93)	0,043
Prevención secundaria	4,04 (1,52-10,75)	0,005
Clase funcional de la NYHA II	2,30 (0,89-5,94)	0,083
Amiodarona	2,47 (1,03-5,91)	0,041
QRS > 160 ms	2,39 (1,00-1,35)	0,049

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio.

En los pacientes SR, definidos como aquellos cuya FEVI fue ≤ 45% o al menos se duplicó respecto a la basal, se encontró una incidencia de arritmias ventriculares del 5,9% tras una mediana de seguimiento de 30,1 [18,0-55,1] meses.

Los mecanismos de asociación entre insuficiencia cardiaca, dilatación ventricular izquierda y arritmias ventriculares son complejos. La evidencia científica indica que el grado de remodelado inverso se asocia con la presencia de arritmias ventriculares. En el estudio *Survival and Ventricular Enlargement*, los cambios en el tamaño y la función del ventrículo fueron predictores de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular<sup>22</sup>. Las terapias farmacológicas, como bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, también reducen la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita<sup>23</sup>.

El papel de la TRC en la reducción de arritmias ventriculares está en discusión. En el estudio CONTAK-CD, en el que se comparó el uso de DAI-TRC frente a DAI convencional en 490 pacientes con



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de arritmias ventriculares de los pacientes superrespondedores en comparación con el resto.

insuficiencia cardiaca y clase funcional de la *New York Heart Association* II-IV, ambos grupos mostraron similar incidencia de choque apropiado tras 6 meses de seguimiento: el 15% de los pacientes con TRC frente al 16% del grupo de DAI convencional<sup>24</sup>.

De manera análoga, en el estudio MIRACLE ICD<sup>25</sup> tampoco hubo diferencias entre los pacientes con TRC y con DAI convencional en cuanto a choque apropiado o terapia de estimulación anti-taquicardia. El número de pacientes incluidos fue de 369 y el seguimiento volvió a ser relativamente corto (6 meses).

Sí se ha obtenido beneficio con seguimientos más largos. En el estudio CARE-HF extendido, en el que se siguió a los pacientes durante 3 años, la terapia con TRC sin DAI se asoció a reducción de muerte súbita (el 4,3% anual sin TRC frente al 2,5% anual con TRC)<sup>7</sup>. Parece que la reducción de arritmias con TRC se produce a medio o largo plazo. Analizando las curvas de Kaplan-Meier, no hay separación hasta transcurridos 2 años de seguimiento.

Teóricamente, la reducción de arritmias ventriculares por la TRC se produce por la mejora en el remodelado cardiaco, la reducción de la isquemia miocárdica y el estrés de pared y un cambio favorable en el estado neurohormonal del paciente<sup>26</sup>. Además las arritmias ventriculares se producen por reentradas en áreas de fibrosis miocárdica con conducción lenta. La estimulación ventricular izquierda puede estimular dichas zonas precozmente o modificar el vector de despolarización de tal modo que se reduzca la incidencia de taquicardia ventricular<sup>27</sup>. Por ello la localización del cable ventricular izquierdo es de vital importancia.

No obstante, el grado de remodelado ventricular debe ser el factor predictor de eventos ventriculares más importante. En 2009, Markowitz et al<sup>8</sup> describieron que hubo reducción de la incidencia de extrasístola ventricular, taquicardia ventricular no sostenida y episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular en pacientes R.

Posteriormente, Shahrzad et al<sup>10</sup> describieron que la incidencia de arritmias ventriculares en pacientes portadores de DAI-TRC se reduce en pacientes R, definidos como mejora de la FEVI ≥ 5 puntos o reducción del diámetro telediastólico de al menos el 10%.

En un subestudio del MADIT-CRT<sup>9</sup>, se dividió a los pacientes del grupo de TRC en dos subgrupos según el grado de respuesta



(reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo > 25% frente a < 25%). La probabilidad de arritmia ventricular, tras 2 años de seguimiento, fue menor en el grupo de pacientes R (12%) que en los de DAI convencional (21%) y pacientes NR (28%).

En este estudio, la incidencia de arritmias ventriculares en el grupo de SR (5,9%) fue inferior a la de los R (22,2%) y los NR (24,4%). Hubo una reducción significativa de la incidencia de arritmia ventricular entre SR y los demás grupos, sin diferencias entre R y NR. Es decir, solo los pacientes con un grado muy significativo de remodelado ecocardiográfico tras la TRC presentan una disminución clara del riesgo de recurrencia de arritmias ventriculares en el seguimiento. Esto podría explicar la heterogeneidad de los resultados de los estudios realizados hasta la fecha, que generalmente emplean puntos de corte de remodelado ventricular menos estrictos para clasificar a los pacientes como R.

La presencia de disfunción sistólica se asocia con aumento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita. Los SR a la TRC representan un subgrupo especial de pacientes posiblemente en estadios menos avanzados de su cardiopatía y con una geometría ventricular más conservada. En estos pacientes, el remodelado ventricular inverso y la recuperación de la función sistólica tras el implante se asocian también a una disminución del riesgo de arritmias, que no llega a desaparecer por completo. Es posible que exista un remodelado positivo, con mejoría de la fracción de eyección, que incluso puede llegar a normalizarse, pero pueden persistir áreas de fibrosis o conducción lenta, que pueden ser circuitos potenciales o reales para el desarrollo de arritmias ventriculares.

En nuestro estudio, a pesar de la superrespuesta a la TRC, hubo una incidencia de arritmia ventricular del 5,9% tras una mediana de seguimiento de 30,1 [18,0-55,1] meses, lo cual hace que no sea prudente el cambio del DAI por marcapasos en el momento de recambiar el dispositivo.

### Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo observacional y realizado en un solo centro durante un periodo muy largo (13 años), por lo que está sometido a sesgos no controlados.

Entre los factores predictores de arritmia ventricular, se encuentra el tratamiento con amiodarona. Evidentemente hay un sesgo, ya que los pacientes que presentaron arritmias ventriculares recibieron con más frecuencia dicho tratamiento.

No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad entre los subgrupos. Además de que el objetivo del estudio no era ese, el tiempo de seguimiento puede ser corto para que la TRC muestre diferencias de supervivencia.

### CONCLUSIONES

Se encontraron cuatro factores que predicen de manera independiente la aparición de arritmias ventriculares en el seguimiento de pacientes con TRC: QRS > 160 ms, el implante del DAI en prevención secundaria, el tratamiento con amiodarona y la clasificación ecocardiográfica distinta de SR.

Los pacientes SR presentan una clara reducción en la incidencia de arritmias ventriculares en comparación con los demás grupos. Aun así, existe un porcentaje no despreciable de pacientes SR que continúan presentando episodios arritmicos durante el seguimiento, por lo que, para este subgrupo de pacientes, no resulta razonable prescindir del DAI en el momento del recambio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

- Cleland GF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
- 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.
- Tang AS, Wells G, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac resynchronization therapy for mild to moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
- Ypenburg C, Van Bommel R, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schajij MJ, et al. Long term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90.
- Solomon S, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, et al; MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:985-92.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdman E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. 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.
- Markowitz S, Lewen J, Wiggenhorn C, Abraham WT, Stein KM, Iwai S, et al. Relationship of reverse anatomical remodeling and ventricular arrhythmias after cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:293-8.
- Barshesnet A, Wang P, Moss A, Solomon S, Al-Ahmad A, McNitt S, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416-23.
- Shahzad S, Soleiman N, Taban S, Alizadeh A, Aslani A, Tavooosi A, et al. The effect of left ventricular (LV) remodeling on ventricular arrhythmia in cardiac Resynchronization Therapy (CRT-D) patients (antiarrhythmic effect of CRT). *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:592-7.
- Manfredi J, Al-Khatib S, Shaw L, Thomas L, Fogel R, Padanilam B, et al. Association between left ventricular ejection fraction post-cardiac resynchronization treatment and subsequent implantable cardioverter defibrillator therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:257-64.
- Stahlberg M, Braunschweig F, Gadler F, Karlsson H, Linde C. Three year outcome of cardiac resynchronization therapy: a single center evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1013-7.
- Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, Antzelevitch C. Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing. *Circulation*. 2004;109:2136-42.
- Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, Alasti M, Alizadeh H, Kazemi B, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2005;2:1094-8.
- Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003;107:740-6.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al; Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-95.
- Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhnag Q, Sanderson J, Lau C. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684-8.
- Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore S, Lu F, Lee S, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:541-50.
- Moss A, Schuger C, Beck C, Brown M, Cannom D, Daubert J, et al; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275-83.
- Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkinson WO, et al; PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators: Pacing

- Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004;110:2591–6.
21. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes 3rd NA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2012;126:1784–800.
  22. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2577–82.
  23. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats A, Katus H, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.
  24. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454–9.
  25. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion-defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685–94.
  26. Popovic ZB, Grimm RA, Perlic G, Chinchoy E, Geraci M, Sun J, et al. Noninvasive assesment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:1203–8.
  27. Kowal RC, Wasmund SL, Smith ML, Sharma N, Carayannopoulos GN, Le B, et al. Biventricular pacing reduces the induction of monomorphic ventricular tachycardia. A potential mechanism for arrhythmia suppression. *Heart Rhythm*. 2004;1:295–300.