

# Influencia de la cardiopatía subyacente en la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca

Bàrbara Vidal, Marta Sitges, Victoria Delgado, Lluís Mont, Ernesto Díaz-Infante, Manel Azqueta, Carles Paré, José M. Tolosana, Antonio Berruezo, David Tamborero, Eulàlia Roig y Josep Brugada

Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** La influencia del tipo de cardiopatía en la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) es poco conocida. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la TRC en el remodelado, en función de la etiología de la cardiopatía subyacente.

**Métodos.** Se incluyó a 106 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) tratados con TRC. Se les realizó una evaluación clínica y ecocardiográfica para estudiar los diámetros, los volúmenes y la función sistólica del VI y cuantificar la insuficiencia mitral, antes del implante y a los 6 y los 12 meses de seguimiento.

**Resultados.** La TRC indujo en el seguimiento una reducción de los volúmenes y diámetros ventriculares, aumentó la fracción de eyección (FE) y se redujo la insuficiencia mitral independientemente de la etiología de la cardiopatía: los pacientes isquémicos (MCD-CI) incrementaron la FE del VI (FEVI) un 34% y los volúmenes telediastólico y telesistólico se redujeron en el 4 y el 12% frente a un incremento de la FE del 38% y una reducción de volúmenes del 13 y el 19% en los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) (sin diferencia significativa entre MCD-CI y MCD). Tampoco se encontraron diferencias en el número de respondedores clínicos: el 74% en los pacientes con MCD-CI y el 62% de los portadores de una MCD (sin diferencia significativa).

**Conclusiones.** A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con disfunción sistólica del VI y BRIHH tratados con TRC presentaron mejoría clínica y un remodelado ventricular inverso independientemente de la etiología de su cardiopatía.

**Palabras clave:** Ecocardiografía. Imagen. Marcapasos. Remodelado ventricular.

## Influence of Cardiopathy Etiology on Responses to Cardiac Resynchronization Therapy

**Introduction and objectives.** Little is known about how responses to cardiac resynchronization therapy (CRT) are affected by the nature of the underlying cardiopathy. The aim of this study was to investigate how cardiopathy etiology influences the effect of CRT on reverse left ventricular remodeling.

**Methods.** The study included 106 patients with left ventricular systolic dysfunction and left bundle branch block (LBBB) who were receiving CRT. Clinical and echocardiographic investigations were performed at baseline before implantation and at 6 and 12 month follow-up to determine left ventricular diameter, volume and systolic function, and to quantify mitral regurgitation.

**Results.** During follow-up, it was observed that CRT reduced left ventricular volume and diameter, increased left ventricular ejection fraction (LVEF), and reduced mitral regurgitation severity irrespective of the etiology of the cardiopathy. In patients with ischemic dilated cardiomyopathy, LVEF increased by 34% and end-diastolic and end-systolic volumes decreased by 4% and 12%, respectively; in those with idiopathic dilated cardiomyopathy, LVEF increased by 38% and end-diastolic and end-systolic volumes decreased by 13% and 19%, respectively ( $P=NS$  for ischemic vs. non-ischemic disease). Nor were differences observed between the groups in clinical outcome: 74% of the ischemic group responded compared with 62% of the non-ischemic group ( $P=NS$ ).

**Conclusions.** At 12-month follow-up, patients with left ventricular systolic dysfunction and LBBB treated by CRT showed clinical improvements and demonstrated reverse ventricular remodeling, irrespective of the etiology of their cardiopathy.

**Key words:** Echocardiography. Imaging. Pacemaker. Ventricular remodeling.

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

B. Vidal, J.M. Tolosana y V. Delgado recibieron una beca post-residencia de la Fundació Clínic 2004 y 2005. Este estudio en parte recibió ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS PI04/90069 y del Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial en el programa CENIT (Proyecto CDTEAM).

Correspondencia: Dra. M. Sitges Carreño.  
Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: msitges@clinic.ub.es

Recibido el 12 de marzo de 2007.  
Aceptado para su publicación el 18 de septiembre de 2007.

## ABREVIATURAS

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His.  
 FE: fracción de eyección.  
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
 IM: insuficiencia mitral.  
 MCD: miocardiopatía dilatada no isquémica.  
 MCD-CI: miocardiopatía dilatada isquémica.  
 TRC: terapia de resincronización cardiaca.  
 VI: ventrículo izquierdo.

## INTRODUCCIÓN

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) es un tratamiento eficaz para los pacientes con insuficiencia cardiaca evolucionada con bloqueo de rama izquierda (BRIHH), mejorando su sintomatología y reduciendo su mortalidad<sup>1,2</sup>. Además, produce un remodelado ventricular inverso<sup>1-3</sup>, con reducción progresiva de los diámetros y volúmenes ventriculares, más evidente en los pacientes que responden clínicamente a la TRC<sup>2,4-6</sup>.

Sin embargo, este beneficio no se observa en todos los pacientes y en todas las series se habla de un 30% de pacientes no respondedores<sup>6,7</sup>. Distintas variables ecocardiográficas y clínicas se han postulado como posibles marcadores de falta de respuesta, y entre ellas la de la etiología de la cardiopatía subyacente del paciente, de manera que sigue siendo controvertido si la etiología isquémica<sup>8</sup> es un predictor de falta de respuesta, ya que la escasa literatura existente al respecto no es concluyente<sup>9-11</sup>.

Debido a esta escasez de información, el objetivo principal de este estudio ha sido analizar 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.

## MÉTODOS

Se incluyó a 106 pacientes consecutivos afectados de miocardiopatía dilatada isquémica (MCD-CI) o miocardiopatía dilatada no isquémica (MCD) tratados con TRC (de junio de 2003 hasta diciembre de 2005). Se consideró que la etiología de la cardiopatía era de origen isquémico cuando se demostraba enfermedad significativa (estenosis  $\geq 50\%$ ) de una o más arterias epicárdicas en una angiografía coronaria reciente (menos de 6 meses)<sup>12</sup>.

Los criterios para indicar TRC fueron: *a*) insuficiencia cardiaca en clase funcional (CF) III-IV de la NYHA a pesar de tratamiento médico o CF II si habían recorrido una distancia  $< 350$  m en el test de andar 6 min y cumplían los criterios *b* y *c*; *b*) fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 35\%$ , y *c*)

QRS  $> 120$  ms independientemente del ritmo cardiaco. Los pacientes fueron excluidos si: *a*) tenían una cardiopatía tratable; *b*) eran tributarios de trasplante en un plazo  $< 6$  meses, o *c*) tenían una esperanza de vida acortada.

El estudio fue aceptado por el Comité Ético y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

## Diseño del estudio y objetivos

El protocolo de estudio incluyó una evaluación basal del paciente con la realización de una ecocardiografía transtorácica (eco-OFF) para estudiar la anatomía y la funcionalidad del ventrículo izquierdo (VI) y una evaluación clínica para determinar la CF de la NYHA, la distancia recorrida en el test de andar los 6 min y la calidad de vida del paciente con el test de Minnesota con el cuestionario Living With Heart Failure traducido al castellano, acreditado para evaluar el bienestar de estos enfermos (a menos puntuación mejor calidad de vida)<sup>13</sup>. El mismo estudio ecocardiográfico se repitió a las 24-72 h del implante del dispositivo (eco-ON) y a los 6 y 12 meses de seguimiento. La misma evaluación clínica se realizó también a los 6 y a los 12 meses tras el implante. Se consideró a los pacientes como respondedores clínicos si en el seguimiento estaban vivos sin haber recibido un trasplante cardiaco y habían incrementado en al menos un 10% la distancia recorrida en el test de andar 6 min. Por otro lado, se consideró que había remodelado inverso cuando la FEVI aumentó en 5 puntos ( $\Delta 5\%$ ) y/o el volumen telesistólico se redujo un 15%<sup>14-17</sup>.

## Implante del dispositivo

Se implantó en cada paciente un marcapasos tricameral con o sin desfibrilador dependiendo de la indicación clínica de acuerdo con las recomendaciones actuales<sup>18</sup>. Un electrodo se posicionó en la aurícula derecha si el paciente estaba en ritmo sinusal, otro en el ápex del ventrículo derecho y otro se implantó a través del seno coronario en una rama posterolateral.

## Ecocardiografía

Los registros ecocardiográficos se realizaron con un equipo convencional disponible en el mercado (Vivid 7; General Electric-Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). En cada estudio se evaluaron los mismos parámetros: los diámetros telediastólico y telesistólico del VI se midieron aplicando el modo M en el eje paraesternal largo, los volúmenes y la FEVI se cuantificaron con el método de Simpson en el plano apical de 4 y de 2 cámaras y el gasto cardiaco del VI se calculó con Doppler cuantitativo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

graffia<sup>19</sup>. Si el paciente presentaba insuficiencia mitral (IM), se cuantificó con el método PISA<sup>20</sup>, y si la insuficiencia tricuspídea permitía obtener con Doppler cuantitativo un gradiente auriculoventricular, se estimó la presión sistólica de la arteria pulmonar. Asimismo, se estudió si había asincronía interventricular con Doppler pulsado, calculando la diferencia entre los tiempos preeyectivos pulmonar y aórtico, y la asincronía intraventricular, con modo M aplicado en el eje paraesternal corto y midiendo el tiempo transcurrido desde la máxima contracción del septum hasta la máxima contracción de la pared posterior<sup>21</sup>.

Las variabilidades entre observadores e intraobservador en nuestro laboratorio para la medida de distintas dimensiones cardíacas son del 4,6% (2,8%-5,3%) y el 3,5% (2%-4,5%), respectivamente.

Todos los estudios fueron almacenados en soporte digital y se analizaron *off-line* por dos ecocardiografistas experimentados que, al no estar implicados en el seguimiento clínico del paciente, desconocían si eran o no respondedores clínicos a la TRC.

### Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo general. Las variables cuantitativas se han expresado como media aritmética  $\pm$  desviación estándar, mientras que las cualitativas, como frecuencia absoluta acompañada de porcentaje. Para comparar las medidas ecocardiográficas antes y después de iniciar TRC, se ha utilizado una *t* de Student para datos apareados con una corrección

de Bonferroni cuando se realizaban múltiples comparaciones. Las variables discretas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$ . La clase funcional previa y posterior a la TRC se analizó con un test de Wilcoxon. La significación estadística se definió como un valor de  $p < 0,05$ . Todos los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v. 11.0.

## RESULTADOS

### Características clínicas y ecocardiográficas basales

Se incluyó de forma prospectiva a 106 pacientes (edad,  $69 \pm 8$  años; 84 [78%] varones) consecutivos a los que se implantó un dispositivo tricameral; 11 (10%) pacientes estaban en fibrilación auricular. Los pacientes completaron un seguimiento de 12 meses. La ecocardiografía basal mostró en general una severa disfunción sistólica: FEVI media,  $23\% \pm 7\%$  y severa dilatación del VI (diámetros telediastólico y telesistólico,  $73 \pm 8$  y  $60 \pm 9$  mm, respectivamente). Tenían insuficiencia mitral 44 (41%) pacientes, y se consideró significativa (no trivial) con un volumen regurgitante mitral  $> 10$  ml/latido. Clínicamente, 71 (67%) pacientes estaban en CF III; 10 (9%), en CF IV, y los 25 (23%) restantes, en CF II; de estos últimos, todos recorrieron una distancia  $< 350$  m en el test de andar 6 min. En general, los pacientes recorrieron de media  $309 \pm 139$  m en el test de los 6 min. Las características basales de la población se describen en la tabla 1.

**TABLA 1. Características clínicas y ecocardiográficas globales basales y a los 6 y 12 meses de evolución**

	Basal OFF (n = 106)	Basal ON (n = 106)	6 meses (n = 99)	12 meses (n = 94)
MCD	63 (60%)			56 (59%)
MCD-isquémica	43 (40%)			38 (41%)
CF NYHA				
I	0			19*
II	25			41*
III	71			33*
IV	10			1*
Fibrilación auricular (%)	11 (10%)			
Test 6 min	$307 \pm 149$		$422 \pm 170^*$	$472 \pm 157^*$
Test de calidad de vida (puntos)	$39 \pm 20$		$25 \pm 18^*$	$25 \pm 20^*$
Ecocardiografía				
FEVI (%)	$23 \pm 7$	$25 \pm 7^*$	$30 \pm 8^*$	$31 \pm 10^*$
DTD VI (mm)	$73 \pm 8$	$73 \pm 8$	$71 \pm 9^*$	$70 \pm 9^*$
DTS VI (mm)	$60 \pm 10$	$58 \pm 9^*$	$55 \pm 13^*$	$55 \pm 10^*$
VTD VI (ml)	$221 \pm 91$	$218 \pm 82$	$200 \pm 81^*$	$204 \pm 72$
VTS VI (ml)	$165 \pm 76$	$169 \pm 76$	$143 \pm 70^*$	$141 \pm 62^*$
Gasto cardíaco VI (l/min)	$3,9 \pm 2,1$	$3,5 \pm 1$	$4 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1^*$
Orificio regurgitante mitral (mm <sup>2</sup> ) (n = 44)	$30 \pm 17$	$20 \pm 15^*$	$25 \pm 15^*$	$20 \pm 17^*$
Volumen regurgitante mitral (ml/lat) (n = 44)	$48 \pm 22$	$34 \pm 26^*$	$34 \pm 19^*$	$30 \pm 22^*$
Presión arterial sistólica pulmonar (mmHg)	$39 \pm 12$	$36 \pm 9$	$37 \pm 8$	$38 \pm 11$

DTD VI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS VI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; VTD VI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS VI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

\* $p < 0,05$  frente a OFF.

**TABLA 2. Diferencias clínicas basales y en el seguimiento en función de la etiología de la cardiopatía subyacente**

	Miocardiopatía dilatada (n = 63)				Cardiopatía dilatada isquémica (n = 43)			
	Basal OFF	Basal ON	6 meses	12 meses	Basal OFF	Basal ON	6 meses	12 meses
Edad	69 ± 8				69 ± 7			
QRS (ms)	154 ± 29				140 ± 28			
Fibrilación auricular (%)	7 (11%)				4 (9%)			
Antecedentes de IAM (%)	0				39 (90%) <sup>a</sup>			
CF NYHA								
I	0		13 (21%) <sup>b</sup>	13 (23%) <sup>b</sup>	0		8 (19%) <sup>b</sup>	9 (24%) <sup>b</sup>
II	11 (17%)		30 (50%) <sup>b</sup>	24 (43%) <sup>b</sup>	15 (35%)		24 (59%) <sup>b</sup>	22 (58%) <sup>b</sup>
III	49 (78%)		17 (28%) <sup>b</sup>	17 (30%) <sup>b</sup>	21 (49%)		8 (20%) <sup>b</sup>	7 (18%) <sup>b</sup>
IV	3 (5%)		0 <sup>b</sup>	2 (3%) <sup>b</sup>	7 (16%)		1 (2%) <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Test 6 min (m)	290 ± 140		416 ± 164 <sup>b</sup>	445 ± 160 <sup>b</sup>	291 ± 165		419 ± 188 <sup>b</sup>	510 ± 143 <sup>b</sup>
Test de calidad de vida	42 ± 19		26 ± 21 <sup>b</sup>	27 ± 23 <sup>b</sup>	40 ± 22		25 ± 16 <sup>b</sup>	23 ± 13 <sup>b</sup>
IECA o ARA-II (%)	52 (83%)				33 (78%)			
Bloqueadores beta (%)	40 (64%)				29 (68%)			

CF NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA o ARA-II: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

<sup>a</sup>p < 0,05 en basal OFF de MCD-CI frente a basal OFF de MCD.

<sup>b</sup>p < 0,05 frente a basal OFF.

Clasificando a los pacientes según la etiología de su cardiopatía, 43 (40%) tenían una MCD-CI y 63 (60%), una MCD no isquémica. Las características clínicas y ecocardiográficas basales de ambos grupos se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente. Entre los pacientes con MCD-CI, 39 (90%) tenían antecedentes de infarto de miocardio, sin otras diferencias clínicas significativas respecto a los pacientes con MCD-CI (tabla 2). Por otro lado, los pacientes afectados de MCD presentaban volúmenes ventriculares significativamente mayores que los enfermos con MCD-CI (tabla 3).

Debido a la incorporación en nuestro centro de dispositivos con capacidad de activación secuencial, a los

últimos 31 pacientes de la serie (18 pacientes con MCD y 13 con MCD-CI; p = NS) se les realizó una optimización ecocardiográfica de la programación del dispositivo mediante el estudio del flujo transmitral con Doppler pulsado para el intervalo AV y con la valoración de la asincronía intraventricular con Doppler tisular, para el intervalo interventricular (VV); esta programación no se modificó en el seguimiento.

### Evolución ecocardiográfica

A los 6 y a los 12 meses de seguimiento, se produjo en general un remodelado ventricular inverso, con re-

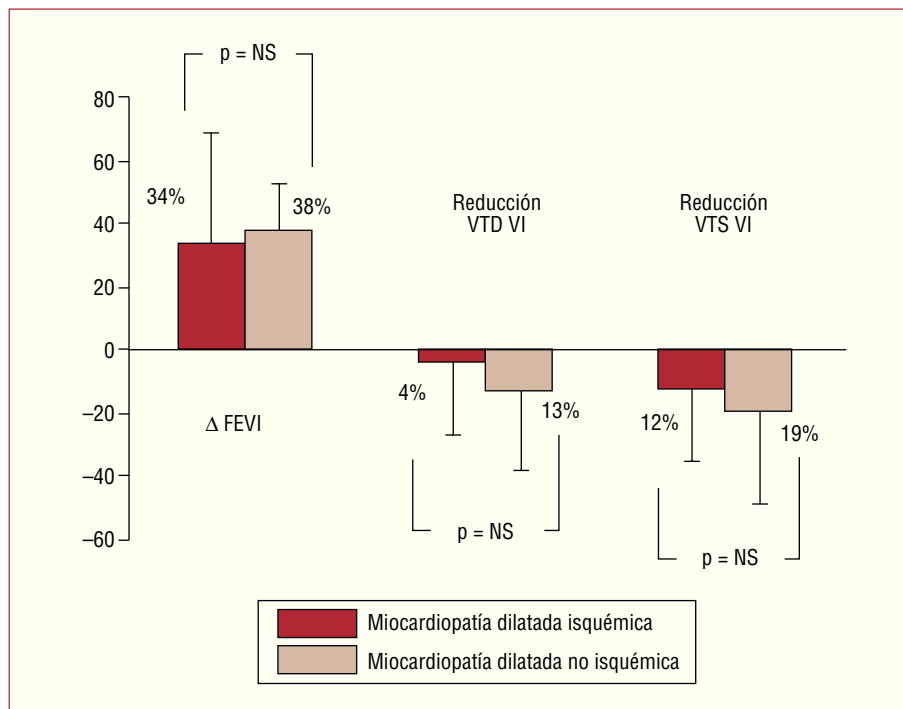
**TABLA 3. Diferencias ecocardiográficas basales y en el seguimiento en función de la etiología de la cardiopatía subyacente**

	Miocardiopatía dilatada (n = 63)				Cardiopatía dilatada isquémica (n = 43)			
	Basal OFF	Basal ON	6 meses	12 meses	Basal OFF	Basal ON	6 meses	12 meses
FEVI (%)	22 ± 8	25 ± 6 <sup>a</sup>	29 ± 8 <sup>a</sup>	31 ± 9 <sup>a</sup>	26 ± 9	28 ± 8 <sup>a</sup>	32 ± 10 <sup>a</sup>	35 ± 2 <sup>a</sup>
DTD VI (mm)	76 ± 9	74 ± 8	72 ± 8 <sup>a</sup>	70 ± 9 <sup>a</sup>	72 ± 7	70 ± 8	70 ± 12	69 ± 9 <sup>a</sup>
DTS VI (mm)	61 ± 9	60 ± 9	56 ± 14 <sup>a</sup>	55 ± 10 <sup>a</sup>	57 ± 11	55 ± 11	52 ± 15 <sup>a</sup>	53 ± 12 <sup>a</sup>
VTD VI (ml)	232 ± 100	234 ± 100	218 ± 91 <sup>a</sup>	205 ± 81 <sup>a</sup>	202 ± 13 <sup>b</sup>	213 ± 85	190 ± 62	193 ± 11
VTS VI (ml)	181 ± 81	179 ± 86	158 ± 78 <sup>a</sup>	149 ± 73 <sup>a</sup>	149 ± 12 <sup>b</sup>	154 ± 78	125 ± 56 <sup>a</sup>	130 ± 9 <sup>a</sup>
GC VI (l/min)	3,6 ± 1	3,6 ± 1,2	4,2 ± 1,4 <sup>a</sup>	4,1 ± 0,9 <sup>a</sup>	3,7 ± 1,4	3,6 ± 1,2	4 ± 1 <sup>a</sup>	3,9 ± 0,9
OR mitral (mm <sup>2</sup> )	36 ± 19	20 ± 15 <sup>a</sup>	27 ± 15	22 ± 20 <sup>a</sup>	29 ± 13	21 ± 14 <sup>a</sup>	20 ± 14 <sup>a</sup>	15 ± 8 <sup>a</sup>
VR mitral (ml/lat)	51 ± 25	32 ± 24 <sup>a</sup>	37 ± 18 <sup>a</sup>	33 ± 25 <sup>a</sup>	43 ± 16	37 ± 29	29 ± 19 <sup>a</sup>	25 ± 15 <sup>a</sup>
PAP (mmHg)	38 ± 9	33 ± 12	40 ± 11	36 ± 10	37 ± 13	34 ± 16	37 ± 12	26 ± 15 <sup>a</sup>
s-pp (ms)	159 ± 98	103 ± 84 <sup>a</sup>	92 ± 62 <sup>a</sup>	98 ± 61 <sup>a</sup>	144 ± 124	106 ± 83 <sup>a</sup>	103 ± 65 <sup>a</sup>	95 ± 75 <sup>a</sup>
R. InterV. (ms)	54 ± 28	29 ± 28 <sup>a</sup>	33 ± 24 <sup>a</sup>	27 ± 25 <sup>a</sup>	42 ± 35	24 ± 23 <sup>a</sup>	32 ± 30	40 ± 37
Respon. Eco (%)				45 (72%)				32 (74%)

DTD VI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS VI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC VI: gasto cardíaco del ventrículo izquierdo; OR: orificio regurgitante; PAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; Respon. Eco: respondedor ecocardiográfico; incremento de 5 puntos de la FEVI y/o reducción del 15% del VTS VI; R. InterV: retraso interventricular; s-pp: distancia septum-pared posterior; VR: volumen regurgitante; VTD V: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS VI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>p < 0,05 frente a basal OFF.

<sup>b</sup>p < 0,05 en basal OFF de MCD-CI frente a basal OFF de MCD.



**Fig. 1.** Porcentaje de reducción en los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) e incremento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $\Delta$  FEVI) según la etiología de la cardiopatía subyacente a los 12 meses de seguimiento (MCD frente a MCD-CI,  $p = NS$ ).

ducción tanto de los diámetros como de los volúmenes del VI, así como un incremento progresivo de la FEVI. También se redujo la severidad de la insuficiencia mitral, con reducción tanto del orificio regurgitante mitral como del volumen regurgitante, aunque sin producirse cambios significativos en el grado de hipertensión pulmonar (tabla 1).

Cuando se analizó el grado de remodelado en los subgrupos de pacientes según la etiología de la cardiopatía subyacente, se observó asimismo una reducción de los volúmenes del VI y un incremento en la FEVI progresiva tras el implante de la TRC tanto en los pacientes con MCD-CI como con MCD (tabla 3). Aunque se observó una tendencia de los pacientes isquémicos a presentar un menor grado de remodelado inverso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con MCD-CI y el de MCD. De este modo, a los 12 meses de seguimiento, los enfermos con MCD-CI presentaron una reducción absoluta del 4 y el 12% de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, mientras que ésta fue del 13 y el 19%, respectivamente, en los pacientes con MCD (sin diferencias significativas entre MCD-CI y MCD en ninguno de los dos). Asimismo, la FEVI aumentó en un 34% en el grupo de MCD-CI, frente al 38% en los pacientes con MCD ( $p = NS$ ) (fig. 1).

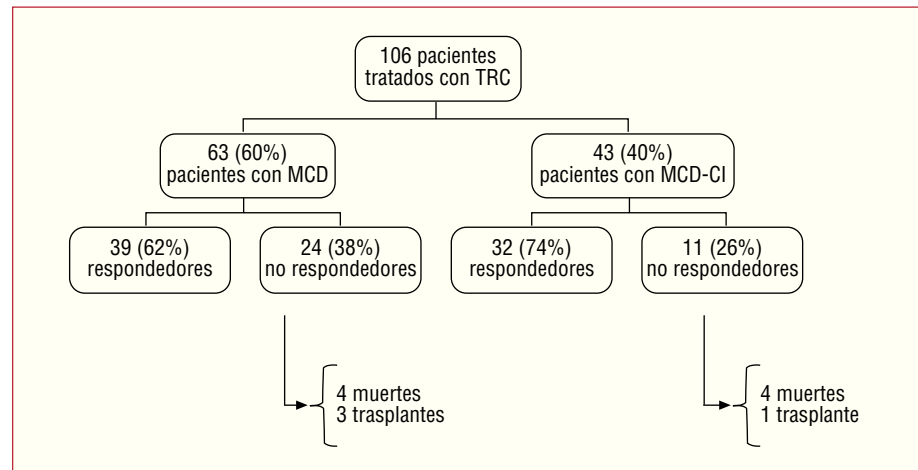
Desde el punto de vista ecocardiográfico, 77 (73%) pacientes presentaron respuesta a la TRC en el grupo completo (incremento en 5 puntos de la FEVI y/o reducción de un 15% del volumen telesistólico del VI) a los 12 meses de seguimiento: 69 (65%) pacientes por incremento en 5 puntos de la FEVI, 43 (40%) por re-

ducción en un 15% del volumen telesistólico del VI y 35 (33%) por ambos criterios. La proporción de respondedores ecocardiográficos fue similar en ambos grupos: 32 (74%) en el grupo de MCD-CI y 45 (72%) en el de MCD ( $p = NS$ ). Asimismo, la proporción de pacientes que redujeron el volumen telesistólico del VI en más de un 15% fue del 72% en el grupo de MCD-CI y del 67% en el de MCD ( $p = NS$ ). Por último, la proporción de pacientes con aumento de 5 puntos en la FEVI a los 12 meses de seguimiento fue también muy similar en ambos grupos: el 38% de los de MCD-CI y el 40% de los de MCD ( $p = NS$ ).

### Evolución clínica

A los 6 meses de seguimiento tras el implante, 76 (72%) pacientes habían respondido clínicamente a la TRC y 30 (28%) no, de los que 2 habían recibido trasplante y 5 habían muerto; a los demás (23 pacientes) se los consideró no respondedores por no haber incrementado en al menos un 10% la distancia recorrida en el test de los 6 min. En el seguimiento a 12 meses, se trasplantó a 2 pacientes más y 3 pacientes más fallecieron; continuaba existiendo un grupo de 23 pacientes que no anduvo más de un 10% en el test de los 6 min. Así, en general, la respuesta clínica a la TRC a los 12 meses de seguimiento fue favorable en 71 (67%) pacientes, mientras que no hubo respuesta en los restantes 35 (33%) de acuerdo con nuestro criterio previamente descrito<sup>4,8</sup>. Además, a los 12 meses, 60 (64%) pacientes estaban en CF NYHA I-II, mientras que solamente 33 (35%) persistían en CF III y 1 (1%)





**Fig. 2.** Respuesta clínica a los 12 meses según la etiología de la cardiopatía subyacente.

en CF IV. Asimismo, se incrementó la distancia recorrida en el test de andar 6 min y se redujo la puntuación obtenida en el test de calidad de vida (tabla 1).

Al analizar la respuesta clínica a la TRC en los dos grupos de pacientes divididos según la etiología de la cardiopatía subyacente, tampoco se observaron diferencias significativas: a los 12 meses de seguimiento, de los 63 enfermos con MCD, 39 (62%) habían respondido a la TRC y 24 (38%) no, frente a los 32 (74%) y 11 (26%), respectivamente, en la población con MCD-CI (MCD frente a MCD-CI,  $p = \text{NS}$ ) (fig. 2). Tampoco hubo diferencias significativas en el incremento en la distancia recorrida en el test de 6 min entre ambos grupos: a los 12 meses los pacientes con MCD anduvieron  $143 \pm 183$  m más que basalmente y los pacientes con MCD-CI,  $175 \pm 144$  m más ( $p = \text{NS}$ ) (tabla 2). Respecto al test de calidad de vida, los pacientes con MCD presentaron una reducción en la puntuación del test de 12 puntos y los enfermos con MCD-CI de 15 puntos a los 12 meses de seguimiento ( $p = \text{NS}$ ).

## DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra el beneficio clínico de los pacientes tratados con TRC, así como el remodelado ventricular inverso que se da con esta terapia, con reducción progresiva y mantenida de las dimensiones ventriculares, con incremento de la FEVI y reducción de la severidad de la insuficiencia mitral. Además, este estudio demuestra que el beneficio que se obtiene, tanto clínico como en el remodelado inverso del VI evaluado por ecocardiografía, se da en pacientes con etiología tanto isquémica como no isquémica.

### TRC y remodelado ventricular

Se postula que la activación neurohormonal que se produce en la insuficiencia cardiaca es el principal mecanismo que favorece a la larga un remodelado del VI y

que sobre este efecto deletéreo actuarían tanto los fármacos como la TRC<sup>22,23</sup>. Probablemente, los mecanismos por los que la TRC favorece un remodelado inverso son múltiples, e intervienen tanto la mejoría de la sincronía de la contracción de los distintos segmentos miocárdicos como la normalización del tiempo de llenado diastólico del VI, con una tendencia a la normalización de las presiones endocavitarias y del perfil neurohormonal<sup>24-28</sup>. En definitiva, la TRC acaba produciendo unos cambios en la geometría del ventrículo izquierdo que comportan un beneficio hemodinámico que se traduce en una mejoría de la situación clínica del paciente<sup>29,30</sup>.

Si existe escasa información acerca de cómo actúa exactamente la TRC en la fisiopatología del remodelado VI, todavía hay menos sobre si la cardiopatía que presenta el paciente puede determinar o limitar el grado de beneficio que se puede obtener con esta terapia. De este modo, no está claro si este cambio geométrico que hipotéticamente acaba en beneficio clínico en los pacientes tratados con TRC se produce en igual medida en los corazones con cicatrices importantes como secuela de un infarto previo.

### TRC y etiología de la cardiopatía subyacente

Estudios previos, como el registro SCARS<sup>7,8</sup>, muestran que tener una miocardiopatía dilatada de origen isquémico, sobre todo en la fase evolucionada con un ventrículo izquierdo severamente dilatado y una insuficiencia mitral también severa, es predictor de peor respuesta a la TRC. En esta misma línea, Sutton et al<sup>10</sup> demostraron en una población de 228 pacientes incluidos en el estudio MIRACLE que el remodelado ventricular inverso tras implantar TRC se daba principalmente en los pacientes no isquémicos, y los autores atribuían las diferencias a la progresión de la enfermedad isquémica. Oponiéndose a estos datos, el grupo de Bax<sup>9</sup>, al comparar una población de 74 pacientes seguidos durante 2 años, 34 con cardiopatía de origen isquémico y 40 enfermos con MCD, no encontraron diferencias<sup>31-33</sup>.

En nuestra serie, tampoco encontramos diferencias ni en el grado de respuesta clínica ni ecocardiográfica entre pacientes con MCD-CI y MCD. Sin embargo, los pacientes con MCD tenían basalmente unos volúmenes ventriculares izquierdos significativamente mayores que los isquémicos (tabla 3), hecho que se ha asociado con un peor pronóstico<sup>7,8</sup>. A pesar de ello, los pacientes con MCD presentaron una proporción de respondedores tanto clínicos como ecocardiográficos similar a la observada en el grupo de etiología isquémica. Ello podría ser indicativo de que la magnitud del remodelado inverso es superior en los pacientes con MCD que en los isquémicos, en concordancia con los resultados de Sutton et al<sup>10</sup>. La magnitud de la respuesta podría darse por el hecho de que los mecanismos que llevan al estado miocardiopático de ambas enfermedades son distintos; así, probablemente la respuesta a la TRC se ve limitada por la existencia de amplias zonas de tejido cicatrizal en pacientes con antecedentes de infarto, lo que subraya el creciente interés en realizar estudios de viabilidad para mejorar la selección de pacientes con MCD-CI que pueden responder a la TRC<sup>34,35</sup>.

### Limitaciones

Los últimos 31 pacientes de la serie recibieron dispositivos con capacidad de activación secuencial que fueron optimizados sin que hubiera diferencias significativas en el número de optimizados entre ambos grupos. Sin embargo, estas programaciones no se revisaron posteriormente, lo que podría haber influido en la evolución posterior de estos pacientes.

La definición de MCD-CI en función de la presencia de al menos una lesión > 50% de una arteria puede ser discutible como causa única de la miocardiopatía, y de hecho éste sigue siendo un tema controvertido en la literatura<sup>12</sup>. En nuestro caso, decidimos guiarnos por lo comúnmente aceptado en los últimos años y publicado en trabajos similares al nuestro<sup>9</sup>.

### CONCLUSIONES

La TRC es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con cardiopatía dilatada de etiología tanto isquémica como no isquémica, aunque la respuesta ecocardiográfica en cuanto a remodelado inverso tiende a ser ligeramente menor en los primeros. Por tanto, en el momento actual no se debería descartar a ningún paciente para que reciba TRC porque tenga una MCD-CI.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.

2. Cleland JGF, Daubert J-C, 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.
3. 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.
4. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Diaz-Infante E, Azqueta M, Tamborero D, et al. Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol.* 2006;97:876-81.
5. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus > or =70 years of age. *Am J Cardiol.* 2005;96:420-22.
6. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289:730-40.
7. Díaz-Infante E, Berrueto A, Mont L, Osorio P, García-Moran E, Marigliano A, et al. Predictores de ausencia de mejoría clínica a medio plazo con la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:306-12.
8. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2005;95:1436-40.
9. Molhoek SG, Bax JJ, Van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93:860-3.
10. 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.
11. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation.* 2002;105:1304-10.
12. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841-2.
13. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail.* 1995;1:201-6.
14. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, Van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97:260-3.
15. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1834-40.
16. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, Van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;112:1580-6.
17. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;6:VI17-23.
18. Swedberg K. Effective implementation of the new ESC guidelines for the management of chronic heart failure in routine clinical practice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:S6-10.

19. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
20. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation.* 1991; 84:1481-9.
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1615-22.
22. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation.* 2004;109:201-6.
23. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: Results of the SOLVD Echocardiography Substudy. *Circulation.* 1995;91:2573-81.
24. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation.* 1999;99:2993-3001.
25. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 2109-16.
26. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765-70.
27. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:536-45.
28. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 1619-25.
29. Kim WY, Sogaard P, Mortensen PT, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, et al. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart.* 2001;85:514-20.
30. Lancellotti P, Melon P, Sakalihan N, Waleffe A, Dubois C, Bertholet M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;94:1462-5.
31. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletra F, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:175-80.
32. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus non-responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;89:346-50.
33. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA Jr, Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;12:107-13.
34. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:899-901.
35. Breithardt OA, Breithardt G. Quest for the best candidate: how much imaging do we need before prescribing cardiac resynchronization therapy? *Circulation.* 2006;113:926-8.