



Original

La normalización precoz de la fracción de eyección tras resincronización en miocardiopatía dilatada idiopática es mantenida a largo plazo e identifica el mejor pronóstico clínico y arrítmico



Fernando Cabrera-Bueno*, Javier Alzueta, Julia Fernández-Pastor, Amalio Ruiz-Salas, Carmen Medina-Palomo, José Luis Peña-Hernández, Alberto Barrera-Cordero y Eduardo de Teresa

Unidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IMIBA), Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2015

Aceptado el 17 de marzo de 2015

On-line el 14 de abril de 2015

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Miocardiopatía

Resincronización

RESUMEN

Introducción y objetivo: Realizamos este estudio para conocer si la normalización de la función ventricular tras terapia de resincronización (TRC) es mantenida a largo plazo, y su impacto sobre terapias con desfibrilador (DAI) y mortalidad cardiovascular.

Métodos: En pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática con DAI-TRC, se analizó la fracción de eyección (FE) basal y tras 6 meses del implante, definiendo un grupo (A) que normalizó la FE ($\geq 55\%$) y un grupo (B) restante, con seguimiento a largo plazo, para conocer la evolución de la FE en ambos grupos y su impacto clínico-arrítmico.

Resultados: De 47 pacientes incluidos, 10 normalizaron la FE a los 6 meses. Los únicos factores predictores fueron el volumen telesistólico del ventrículo (OR: 0,94; IC 95%: 0,92-0,97) y orificio regurgitante mitral (OR: 0,89; IC 95%: 0,86-0,93).

Tras seguimiento ecocardiográfico medio de 46 meses los pacientes del grupo A mantuvieron la FE preservada (61 ± 6 vs. $64 \pm 6\%$; $p = 0,342$), y no presentaron ningún evento arrítmico. El grupo B, sin mejoría significativa de la FE, presentó más eventos arrítmicos (0 vs. 29,7%; $p = 0,039$). Además, en el grupo A no se registró muerte cardiovascular, frente al grupo B con 12 (0 vs. 32,4%; $p = 0,031$).

Conclusiones: La normalización de la FE a corto plazo en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática tras TRC se mantiene en el tiempo, e identifica a pacientes con un excelente pronóstico a largo plazo.

© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcabrera@secardiologia.es (F. Cabrera-Bueno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2015.03.003>

1889-898X/© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Premature normalizing of ejection fraction after resynchronization in idiopathic dilated cardiomyopathy is maintained long-term and identifies the best clinical arrhythmic prognosis

A B S T R A C T

Keywords:
Heart Failure
Cardiomyopathy
Resynchronization

Introduction and objective: Pilot study was conducted in order to ascertain whether normalization of ventricular function after cardiac resynchronization (CRT) is maintained in the long term and its impact on ICD therapies and cardiovascular mortality.

Methods: In patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with ICD-CRT analyzed the behavior of the ejection fraction (EF) to 6 months after implantation, defining a group (A) normalized FE ($\geq 55\%$) and a (B) without normalizing it. We performed long-term monitoring to identify changes in left ventricular ejection fraction in both groups and their potential clinical-arrhythmic impact.

Results: Of the 47 patients included, 10 patients achieved normal EF at 6 months after implantation. The only predictors of normalization of EF were left ventricular end-systolic volume (OR: 0.94, 95% CI 0.92-0.97) and the regurgitant orifice mitral (OR: 0.89, 95% CI 0.86 to 0.93).

After echocardiographic follow through 46 months patients in group A remained preserved EF (61 ± 6 vs. $64 \pm 6\%$, $P = .342$), recorded by echocardiography, and showed no arrhythmic event compared to patients in group B, with no significant improvement in LVEF, had a higher incidence of arrhythmic events (0 vs. 29.7%, $P = .039$). Furthermore, in group A was not observed cardiovascular death compared to group B with 12 (0 vs. 32.4%, $P = .031$).

Conclusions: Normalization of ejection fraction in the short term in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after CRT is maintained over time, and identifies patients with an excellent long-term prognosis.

© 2015 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La normalización de la función sistólica del ventrículo izquierdo ventricular tras terapia de resincronización cardíaca (TRC) implica una excelente evolución a largo plazo, en términos de mejoría clínica, reingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular¹⁻³. No obstante, la persistencia en el tiempo de la «hiperrespuesta ecocardiográfica» en esos pacientes, y su posible distinta repercusión clínica frente al resto de los pacientes tratados es poco conocida. Realizamos este estudio para conocer si la normalización de la función ventricular es mantenida a largo plazo, y el potencial impacto sobre los eventos arrítmicos y la mortalidad cardiovascular.

Métodos

Se seleccionaron pacientes con miocardiopatía dilatada, tratados con DAI-TRC con indicación según las guías ESC/AHA, durante 2007 y 2008. Fueron excluidos pacientes con enfermedad coronaria o valvular orgánica, fibrilación auricular o estimulación previa por marcapasos.

Se realizó un estudio observacional prospectivo, en el que se registraron parámetros clínicos, eléctricos y ecocardiográficos. Se analizó mediante ecocardiografía la fracción de eyección (FE) basalmente y a los 6 meses tras el implante, definiendo un grupo (A) que normalizó la FE ($\geq 55\%$) y un grupo (B) sin normalizarla. Se realizó un seguimiento ecocardiográfico a largo plazo para conocer la evolución de la FE en ambos grupos

y su correlato clínico, en términos de mortalidad cardiovascular, y eventos arrítmicos.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

El implante de los dispositivos fue llevado a cabo de forma intravenosa, con inserción de los electrodos vía subclavia utilizando las técnicas habituales. Todos los pacientes recibieron DAI más TRC en prevención primaria. Asimismo, la programación del dispositivo fue realizada a criterio del arritmólogo. Fueron considerados eventos arrítmicos las descargas apropiadas por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Los ecocardiogramas fueron llevados a cabo antes del implante, a los 6 meses, y durante el seguimiento clínico y las revisiones de los dispositivos de los pacientes. Se registraron volúmenes ventriculares y FE mediante el método de Simpson. Se calcularon el índice de Tei, la relación E/e', presión sistólica pulmonar y el orificio regurgitante en caso de presencia de insuficiencia mitral. La asincronía interventricular fue calculada como el retraso en los tiempos preeyectivos aórtico y pulmonar, la asincronía intraventricular por los métodos de Bax y de Pitzalis, y la asincronía auriculoventricular como la relación entre el tiempo de llenado diastólico y la longitud de ciclo. A los 6 meses los pacientes fueron clasificados en 2 grupos dependiendo de la FE registrada, considerándose valores $\geq 55\%$ como normalizados. El grupo A lo constituyeron los pacientes con normalización de la FE y el grupo B lo formaron los pacientes restantes.

También fueron analizadas la duración de los QRS intrínsecos y estimulados, así como la programación auriculoventricular y biventricular al inicio del estudio.

Tabla 1 – Análisis univariado intragrupo e intergrupos A normalizadores de la fracción de eyección (a 6 meses) y grupo B (restante)

| | No normalización de la FE (n=37) | | Normalización FE (n=10) | |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Basal | Seguimiento (6 meses) | Basal | Seguimiento (6 meses) |
| Edad (años) | 64 ± 9 | – | 67 ± 10 | – |
| Sexo (mujeres) | 37% | – | 30% | – |
| FE (%) | 20 ± 6 | 29 ± 10 [*] | 24 ± 4 | 61 ± 6 ^{*,**} |
| VTD (ml) | 210 ± 71 | 194 ± 77 [*] | 159 ± 40 ^{***} | 110 ± 38 ^{*,****} |
| VTS (ml) | 170 ± 56 | 139 ± 58 ^{*****} | 118 ± 27 ^{***} | 52 ± 12 ^{***} |
| ORE (cm ²) | 0,20 ± 0,18 | 0,12 ± 0,16 [*] | 0,06 ± 0,9 ^{*****} | 0,01 ± 0,04 ^{**} |
| PAPs (mmHg) | 47 ± 6 | 39 ± 12 [*] | 51 ± 9 | 40 ± 10 |
| E/e' | 23 ± 5 | 13 ± 3 [*] | 16 ± 6 | 7 ± 2 [*] |
| Tei izquierdo | 1,08 ± 0,18 | 0,88 ± 0,22 [*] | 1,06 ± 0,29 | 0,61 ± 0,23 ^{*,****} |
| Tei derecho | 0,86 ± 0,28 | 0,60 ± 0,20 [*] | 0,75 ± 0,15 | 0,31 ± 0,14 ^{***} |
| Diast/R-R (%) | 37 ± 7 | 47 ± 8 ^{*****} | 41 ± 10 | 46 ± 4 [*] |
| Pitzalis (ms) | 217 ± 60 | 42 ± 60 ^{*****} | 229 ± 67 | 52 ± 53 [*] |
| Bax index (ms) | 114 ± 51 | 18 ± 44 ^{*****} | 91 ± 38 | 25 ± 17 [*] |
| Preeyectivo Ao (ms) | 177 ± 49 | 129 ± 38 [*] | 161 ± 20 | 131 ± 31 [*] |
| Aorto-pulmon (ms) | 71 ± 24 | 27 ± 30 ^{*****} | 71 ± 39 | 31 ± 15 [*] |
| QRS intrínseco (ms) | 165 ± 28 | – | 166 ± 11 | – |
| QRS estimulado | 127 ± 17 | – | 123 ± 14 | – |
| AV (ms) | 150 ± 28 | – | 142 ± 20 | – |
| VV (ms) | -32 ± 16 | – | -22 ± 19 | – |

Aorto-pulmon: retraso aortopulmonar; AV: programación auriculoventricular; Diast/R-R (%): relación entre el tiempo de llenado diastólico y el periodo del ciclo; FE: fracción de eyección; ORE: área de orificio regurgitante; PAPs: presión sistólica de arteria pulmonar; Pre-eyectivo Ao: tiempo preeyectivo aórtico; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; VV: programación de estimulación biventricular que es negativa cuando la estimulación precoz es ventricular izquierda.

^{*} p < 0,05 vs. seguimiento intragrupo.

^{**} p < 0,05 vs. seguimiento intragrupos.

^{***} p < 0,05 vs. basal entre grupos.

^{****} p < 0,05 vs. seguimiento entre grupos.

^{*****} p < 0,001 vs. seguimiento intragrupos.

^{*****} p < 0,001 vs. basal entre grupos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS (versión 17.0, SPSS Inc., EE. UU.). Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar, y las categóricas como porcentajes. La distribución normal de las variables cuantitativas fue verificada mediante el test de Shapiro-Wilks. En el caso de normalidad, el test de Levene se utilizó para comparar varianzas; si las varianzas fueron las mismas, se usó el test de la t-Student para comparar las medias, y si fueron diferentes, el test de Welch. En ausencia de normalidad, se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar medias. El test de X² se usó para comparar variables cualitativas. El nivel de significación considerado fue p < 0,005. Se realizó un análisis multivariable para identificar variables independientes predictoras de normalización de la FE tras TRC. Las curvas de supervivencia fueron diseñadas utilizando el método de Kaplan-Meier.

Resultados

De 159 pacientes sometidos a TRC, fueron incluidos 47. De los pacientes no incluidos, 11 lo fueron por mala ventana, 9 por enfermedad valvular orgánica, 72 por etiología isquémica y 11 por fibrilación auricular o estimulación por marcapasos.

Tabla 2 – Predictores independientes de normalización de la FE a los 6 meses

| | OR | IC (95%) | p |
|-----|------|-----------|-------|
| VTS | 0,94 | 0,92-0,97 | 0,023 |
| ORE | 0,89 | 0,86-0,93 | 0,039 |

FE: fracción de eyección; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; ORE: orificio regurgitante efectivo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Tras 6 meses del implante, de los 47 pacientes (64 ± 9 años; 36,2% mujeres) finalmente incluidos en el estudio, 10 (21%) normalizaron la FE.

Al comparar las características basales y en el seguimiento en el grupo A (que normalizó la FE) y el grupo B (resto de los pacientes), observamos mejoría significativa en todos los parámetros analizados. No obstante, al comparar los grupos A y B entre sí, de todos los parámetros clínicos, ecocardiográficos y eléctricos basales (tabla 1), solo hubo diferencias significativas, en los volúmenes ventriculares sistólico (p < 0,01) y diastólico (p < 0,01) y la presencia de regurgitación mitral, con un orificio regurgitante efectivo medio mayor (p < 0,001). Sin embargo, los únicos factores predictores independientes de normalización de la FE fueron el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (OR: 0,94; IC 95%: 0,92-0,97) y el orificio regurgitante efectivo mitral (OR: 0,89; IC 95% 0,86-0,93) basales (tabla 2).

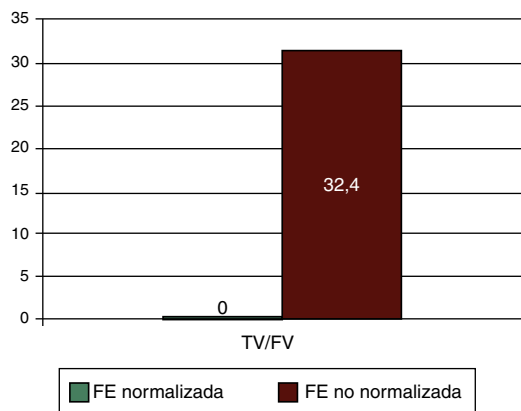


Figura 1 – Tasa de eventos arrítmicos a largo plazo en función de la normalización o no de la fracción de eyección.

Tras un seguimiento ecocardiográfico medio de 46 meses (rango de 12-71 meses), los pacientes del grupo A mantuvieron la FE preservada (61 ± 6 vs. $64 \pm 6\%$; $p = 0,342$), y no presentaron ningún evento arrítmico. El grupo B, con mejoría no significativa de la FE (29 ± 10 vs. $31 \pm 7\%$; $p = 0,296$), presentó mayor incidencia de eventos arrítmicos (0 vs. 29,7%; $p = 0,039$) (fig. 1). Además, en el grupo A no se registró ninguna muerte cardiovascular, frente al grupo B con 12 (0 vs. 32,4%; $p = 0,031$) (fig. 2).

Discusión

Esta serie de pacientes muestra cómo la normalización precoz de la función sistólica persiste en el tiempo, determinando un excelente pronóstico a largo plazo, con ausencia de mortalidad cardiovascular. Los factores que se relacionan con la normalización precoz, como las dimensiones del ventrículo izquierdo y la presencia y severidad de insuficiencia mitral secundaria o funcional, son congruentes con los de otros trabajos². En concreto la presencia y persistencia de la regurgitación mitral ha sido descrita como determinante de la respuesta ecocardiográfica en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática^{4,5}. En este sentido, puesto que los pacientes con regurgitación mitral basal presentan menor remodelado inverso, y que en aquellos en los que esta persiste la evolución clínica es más desfavorable, identifica a una subpoblación en la que podría plantearse intervencionismo percutáneo sobre la válvula mitral. La corrección con MitraClip en pacientes no respondedores a la TRC y con regurgitación moderada o severa se ha mostrado segura, mejora la FE y reduce los volúmenes ventriculares a 12 meses en el 70% de los pacientes⁶.

Por otro lado, la ausencia de eventos arrítmicos en los pacientes con normalización precoz y mantenida de la FE es un hallazgo concordante con los de García-Lunar et al.⁷, que evidencian en una serie de 196 pacientes con seguimiento de 30 meses una presencia mínima (5,6%) de arritmias ventriculares en pacientes hiperrespondedores frente al resto (46,6%). En este caso no se trataba únicamente de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, por lo que las diferencias aún podrían ser mayores y justificar las pequeñas diferencias en

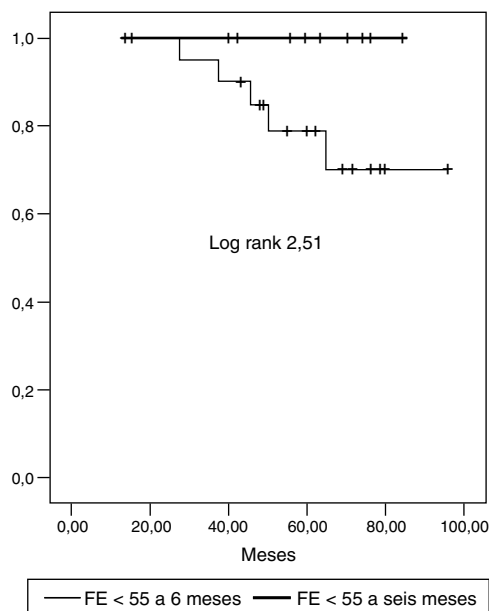


Figura 2 – Curva de supervivencia, mostrando la mortalidad en seguimiento en función de la normalización precoz o no de la fracción de eyección.

nuestra serie. Esto podría plantear la cuestión de si continuar o no la terapia de resincronización combinada con DAI, al recambio del dispositivo, más aún si el paciente presenta además terapias inapropiadas.

Limitaciones

Se trata de un estudio observacional, llevado a cabo en un solo centro con un limitado número de pacientes. Sin embargo, los hallazgos son concordantes con los de otros trabajos mencionados y aporta interés tanto en el manejo de los pacientes que no responden precozmente a la TRC y presentan insuficiencia mitral, como en los que normalizan la FE y podrían no requerir en el futuro el reemplazo de dispositivo con DAI, con las implicaciones económicas y personales, al evitar las terapias inapropiadas.

Aunque la hiperrespuesta a la TRC ha sido definida de forma heterogénea, se eligió una $FE \geq 55\%$, al ser menos influenciado por la relatividad de la mejoría porcentual utilizado en el remodelado inverso y la subjetividad de la valoración funcional del paciente.

Conclusiones

La normalización de la FE a corto plazo en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática tras TRC se mantiene en el tiempo, e identifica a un grupo de pacientes con un excelente pronóstico a largo plazo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas

éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: A PROSPECT (predictors of response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30:2470-7.
2. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2010 Jul;7:885-9.
3. Cabrera-Bueno F, Alzueta J, Ruiz-Zamora, et al. Normalization of left ventricle systolic function alter resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;158:177-9.
4. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:131-7.
5. Cabrera-Bueno F, García-Pinilla JM, Peña-Hernández J, et al. Repercussion of functional mitral regurgitation on reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2007;9:757-61.
6. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al. Correction of mitral regurgitation in non responders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2183-9.
7. García Lunar I, Castro Urda V, Toquero Ramos J, et al. Arritmias ventriculares en superrespondedores a la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:883-9.