

Artículo original

Beneficio clínico de la terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador para pacientes con fracción de eyección > 35% por resonancia magnética

Óscar Fabregat-Andrés^{a,*}, Pilar García-González^a, Alfonso Valle-Muñoz^b, Jordi Estornell-Erill^c, Leandro Pérez-Boscá^a, Victor Palanca-Gil^a, Rafael Payá-Serrano^{a,d}, Aurelio Quesada-Dorador^a, Salvador Morell^a y Francisco Ridocci-Soriano^{a,d}

^aServicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Marina Salud, Denia, Valencia, España

^cUnidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^dDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2013

Aceptado el 25 de junio de 2013

On-line el 7 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Terapia de resincronización cardiaca
Desfibrilador automático implantable

Disfunción moderada

Resonancia magnética cardiaca

Realce tardío de gadolinio

RESUMEN

Introducción y objetivos: La terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida en insuficiencia cardiaca avanzada. Tradicionalmente, se ha excluido a los pacientes con fracción de eyección > 35% calculada por ecocardiografía. Evaluamos el impacto pronóstico de dicha terapia en un grupo de pacientes con disfunción sistólica grave por ecocardiografía pero con fracción de eyección > 35% por resonancia magnética cardiaca.

Métodos: Se analizaron los ingresos por insuficiencia cardiaca entre 2004 y 2011 en clase funcional II-IV, QRS \geq 120 ms, fracción de eyección por ecocardiografía \leq 35% y estudio de resonancia magnética cardiaca según protocolo local. Se incluyó a los pacientes (n = 103) con implante de dispositivo en prevención primaria. Se registró la incidencia de arritmias ventriculares, reingreso por insuficiencia cardiaca y mortalidad total. La muestra se dividió según la función sistólica por resonancia magnética fuera \leq 35% o > 35%.

Resultados: Ambos grupos mostraron mejoras comparables en clase funcional y fracción de eyección a los 6 meses. Se encontró una tendencia no significativa hacia mayor mortalidad total entre los pacientes con fracción de eyección \leq 35% en el seguimiento a largo plazo. Al dividir la muestra por función sistólica y patrón de realce, encontramos que la presencia de necrosis identificaba a los pacientes con peor pronóstico de arritmias ventriculares y mortalidad total.

Conclusiones: La terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador proporcionó un beneficio clínico similar a los pacientes con función sistólica por resonancia magnética cardiaca \leq 35% y > 35%. El patrón de realce tardío de gadolinio aporta información adicional sobre riesgo arritmico y pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy With a Defibrillator in Patients With an Ejection Fraction > 35% Estimated by Cardiac Magnetic Resonance

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator prolongs survival and improves quality of life in advanced heart failure. Traditionally, patients with ejection fraction > 35% estimated by echocardiography have been excluded. We assessed the prognostic impact of this therapy in a group of patients with severely depressed systolic function as assessed by echocardiography but with an ejection fraction > 35% as assessed by cardiac magnetic resonance.

Methods: We analyzed consecutive patients admitted for decompensated heart failure between 2004 and 2011. The patients were in functional class II-IV, with a QRS \geq 120 ms, ejection fraction \leq 35% estimated by echocardiography, and a cardiac magnetic resonance study. We included all patients (n=103) who underwent device implantation for primary prevention. Ventricular arrhythmia, all-cause mortality and readmission for heart failure were considered major cardiac events. The patients were divided into 2 groups according to systolic function assessed by magnetic resonance.

Results: The 2 groups showed similar improvements in functional class and ejection fraction at 6 months. We found a nonsignificant trend toward a higher risk of all-cause mortality in patients with

Keywords:

Cardiac resynchronization therapy
Implantable cardioverter defibrillator
Mild systolic dysfunction
Cardiac magnetic resonance
Late gadolinium enhancement

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Avda. Tres Cruces 2, 46014 Valencia, España.
Correo electrónico: haskarande@gmail.com (Ó. Fabregat-Andrés).

systolic function $\leq 35\%$ at long-term follow-up. The presence of a pattern of necrosis identified patients with a worse prognosis for ventricular arrhythmias and mortality in both groups.

Conclusions: We conclude that cardiac resynchronization therapy with a defibrillator leads to a similar clinical benefit in patients with an ejection fraction $\leq 35\%$ or $> 35\%$ estimated by cardiac magnetic resonance. Analysis of the pattern of late gadolinium enhancement provides additional information on arrhythmic risk and long-term prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IC: insuficiencia cardiaca
 RM: resonancia magnética
 RTG: realce tardío de gadolinio
 TRC: terapia de resincronización cardiaca

INTRODUCCIÓN

En insuficiencia cardiaca (IC) avanzada, ensayos clínicos previos han demostrado que la terapia de resincronización cardiaca (TRC) con o sin desfibrilador automático implantable (DAI) aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida respecto al tratamiento farmacológico óptimo de pacientes sintomáticos en ritmo sinusal con QRS ≥ 120 ms y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía $\leq 35\%$ ¹⁻⁴. Otros estudios han mostrado el papel beneficioso del desfibrilador en prevención primaria de pacientes con estos mismos criterios^{5,6}.

Tradicionalmente, estos ensayos han excluido a los pacientes con disfunción sistólica moderada. Sin embargo, son ampliamente conocidas las limitaciones técnicas y la variabilidad interobservador de la ecocardiografía en la determinación exacta de la FEVI, y resulta todavía un método impreciso^{7,8}. La resonancia magnética (RM) cardiaca, por su parte, se considera el método más exacto y reproducible en la evaluación de la función miocárdica general y regional⁹, y además permite el análisis de las áreas de necrosis mediante la detección de realce tardío de gadolinio (RTG)¹⁰, por lo que actualmente se la considera la técnica de referencia para identificar y cuantificar la extensión de la necrosis¹¹. La relación entre la presencia de RTG y la aparición de arritmias ventriculares está sólidamente establecida¹², y en estudios de mortalidad se ha demostrado que la RM tiene capacidad pronóstica independientemente de la FEVI¹³.

Estudios recientes han evaluado el efecto beneficioso de la TRC para pacientes con FEVI $> 35\%$, ya sea basándose en análisis ecocardiográficos posteriores realizados en laboratorios centrales experimentados¹⁴ o en estimaciones realizadas en estudios comparativos de RM¹⁵. Estos trabajos han encontrado beneficios similares en el grupo de pacientes con FEVI $> 35\%$ comparado con los pacientes con disfunción grave, tanto en la mejoría clínica como en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. A pesar de la evidencia creciente, el riesgo arritmico de los pacientes con disfunción moderada y portadores de TRC con desfibrilador (TRC-D) no se ha evaluado previamente.

Por lo tanto, decidimos analizar el impacto pronóstico de la TRC-D en el grupo de pacientes con disfunción grave por ecocardiografía pero reclasificados con FEVI $> 35\%$ según el estudio de RM, incluyendo la detección de arritmias ventriculares y sus factores predisponentes.

MÉTODOS

Población de estudio

Se estudió a 241 pacientes consecutivos en clase funcional de la *New York Heart Association* II-IV, con QRS ≥ 120 ms y FEVI por ecocardiografía $\leq 35\%$, ingresados en nuestro centro con diagnóstico de IC descompensada desde enero de 2004 hasta diciembre de 2011, y con estudio de RM como parte de un protocolo local de IC avanzada. Se incluyó en la muestra final a todos los pacientes (n = 103; media de edad, 65 ± 11 años; el 69% varones) con implante de TRC-D en prevención primaria y seguidos regularmente por la unidad de arritmias. Excepto por las condiciones descritas, no existían diferencias clínicas entre los pacientes excluidos y la muestra final (fig. 1). El estudio fue aprobado por el comité ético del centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previamente a la realización de la RM.

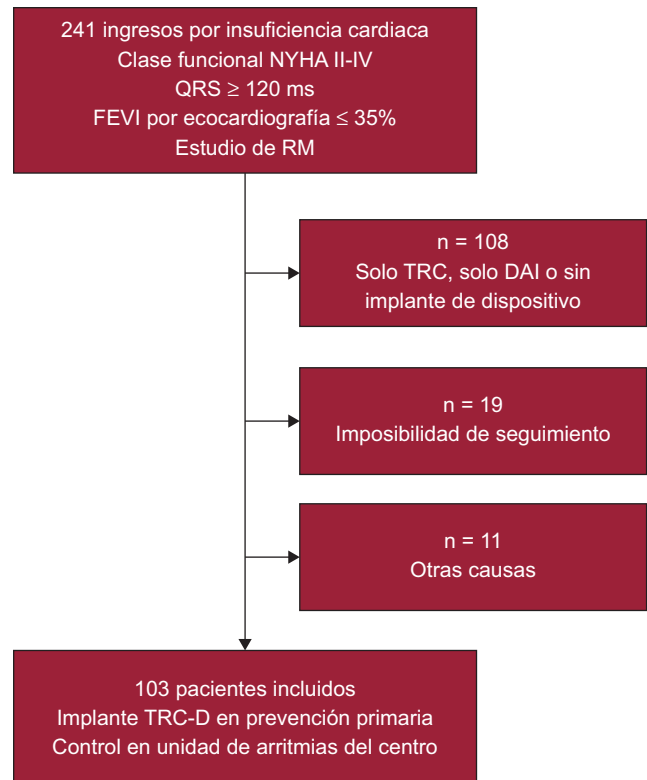


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; RM: resonancia magnética; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador.

Estudios de imagen

Ecocardiografía

Dos cardiólogos experimentados realizaron indistintamente ecocardiograma transtorácico bidimensional previo al implante del dispositivo a todos los pacientes. El estudio incluyó la medición de los diámetros del ventrículo izquierdo y el cálculo de la FEVI mediante el método de Simpson modificado. Se repitió la exploración a los 6 meses del implante para evaluar cambios en la FEVI y en las dimensiones ventriculares. Se utilizaron los equipos Philips i33[®] y Philips Sonos 7500[®] (Philips Healthcare; Estados Unidos).

Resonancia magnética cardiaca

Se realizó de manera protocolizada, en un periodo no superior a 30 días desde el estudio ecocardiográfico inicial, con un equipo de 1,5 T (Magnetom Sonata[®], Siemens; Alemania). Se determinaron la FEVI y los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo indexados por la superficie corporal, mediante el trazado manual de los contornos endocárdico y epicárdico en secuencias cine *steady-state free-precession* en eje corto desde el plano mitral hasta el ápex ventricular. Se describió la presencia de necrosis cuando el patrón de RTG era subendocárdico o transmural y fibrosis miocárdica cuando era intramiocárdico, focal o lineal, tras administración intravenosa de gadobenato dimeglumina (Multihance[®], Bracco Spa; Italia) a 0,15 mmol/kg según protocolo habitual. El análisis de las imágenes se realizó en una estación de trabajo específica (Argus, Siemens; Alemania).

Implante y seguimiento de los dispositivos de terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador

La indicación de implante de los dispositivos se realizó según las guías clínicas¹⁶⁻¹⁸. Hicieron la programación de terapias según protocolo habitual indistintamente dos electrofisiólogos expertos¹⁹. En general, se establecieron tres zonas de detección de taquiarritmia: zona de fibrilación ventricular, con programación de terapia de desfibrilación; zona de taquicardia ventricular rápida, con programación de estimulación antitaquicárdica, y zona de taquicardia ventricular lenta, generalmente programado en modo monitorización. El seguimiento de los eventos arrítmicos se realizó periódicamente cada 3-6 meses en la unidad de arritmias de nuestro centro. En cada visita se evaluó clínicamente al paciente con optimización de tratamiento farmacológico y se interrogó al dispositivo para registrar cualquier evento arrítmico. Se consideraron para el análisis de resultados las terapias apropiadas del desfibrilador: estimulación antitaquicárdica por detección de taquicardia ventricular y descarga apropiada por detección de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Seguimiento de los pacientes

Se consideraron eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento tanto la hospitalización por IC como la mortalidad total, incluida la muerte súbita. Las arritmias ventriculares que requirieron terapia del dispositivo se incluyeron también en el análisis como evento adverso arrítmico.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas, como valores absolutos y porcentajes. Se dividió a los pacientes de la muestra en dos grupos en función de la FEVI-RM ($\leq 35\%$ o $> 35\%$), y las características basales

se compararon usando la prueba de la t de Student para muestras independientes o el test de la χ^2 respectivamente. Los cambios en las variables continuas en el seguimiento desde valores basales se analizaron utilizando la prueba de la t de Student para muestras apareadas. Se determinaron los predictores pronósticos de incidencia de eventos cardiovasculares mayores en un análisis univariable. Todas las variables estadísticamente significativas se incluyeron posteriormente en el análisis multivariable de regresión de Cox y se expresaron los riesgos proporcionales mediante *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). La tablas de supervivencia de construyeron según el método de Kaplan-Meier, y se compararon los grupos utilizando el *log rank test*. En el análisis de resultados, se consideró significativo $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó usando el programa SPSS versión 17.0 (SPSS Inc.; Estados Unidos).

RESULTADOS

Las características basales de la muestra se presentan en la [tabla 1](#). Los pacientes con FEVI-RM $> 35\%$ tenían menores diámetros y volúmenes ventriculares, con una distribución

Tabla 1
Características basales de los pacientes según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardiaca

	FEVI-RMC $\leq 35\%$	FEVI-RMC $> 35\%$	p
Pacientes (n)	86	17	
Varones (%)	66,0	82,3	NS
Edad (años)	65,5 \pm 12,0	66,0 \pm 10,0	NS
Diabetes mellitus (%)	43	41	NS
Hipertensión (%)	56	59	NS
Dislipemia (%)	50	59	NS
Tabaquismo (%)	21	23	NS
Fibrilación auricular (%)	23	29	NS
Clase funcional NYHA	3,17 \pm 0,80	3,11 \pm 0,90	NS
Duración del QRS (ms)	148,5 \pm 19,8	141,5 \pm 15,9	NS
BCRIHH	65 (75)	11 (65)	NS
Cardiopatía isquémica	39 (45)	10 (58)	NS
Fármacos (%)			
IECA o ARA-II	87	94	NS
Bloqueadores beta	85	76	NS
Diuréticos de asa	91	82	NS
Antagonistas de aldosterona	50	29	NS
Ecocardiografía			
FEVI (%)	24,6 \pm 6,4	32,3 \pm 3,3	$< 0,001$
DTDVI (mm)	67,0 \pm 8,6	58,1 \pm 6,2	$< 0,001$
DTSVI (mm)	55,8 \pm 9,8	46,4 \pm 5,5	$< 0,001$
Resonancia magnética cardiaca			
FEVI (%)	21,3 \pm 6,5	37,1 \pm 1,6	$< 0,001$
VTDVli (ml/m ²)	144,9 \pm 52,5	112,8 \pm 31,3	$< 0,001$
VTSVli (ml/m ²)	111,2 \pm 46,1	73,4 \pm 22,5	$< 0,001$
Patrón de necrosis en RTG	45 (52)	9 (53)	NS

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en eje paraesternal largo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en eje paraesternal largo; FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativo; NYHA: *New York Heart Association*; RTG: realce tardío de gadolinio; VTDVli: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado por la superficie corporal; VTSVli: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado por la superficie corporal.

Diferencias estadísticamente significativas, $p \leq 0,05$.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

Tabla 2
Seguimiento clínico y ecocardiográfico tras terapia de resincronización cardíaca de ambos grupos muestrales

	Implante de TRC-DAL	Control a los 6 meses	Variación absoluta	p
Situación clínica				
<i>Clase funcional NYHA</i>				
Total	3,16 ± 0,80	2,07 ± 0,90	-1,08 ± 0,80	< 0,001
FEVI-RMC ≤ 35%	3,17 ± 0,80	2,07 ± 0,90	-1,09 ± 0,30	< 0,001
FEVI-RMC > 35%	3,11 ± 0,90	2,05 ± 1,10	-1,05 ± 0,60	0,015
Ecocardiografía				
<i>FEVI (%)</i>				
Total	26,2 ± 6,8	33,0 ± 11,5	29,5 ± 46,8	< 0,001
FEVI-RMC ≤ 35%	24,6 ± 6,6	31,5 ± 11,4	31,5 ± 40,2	< 0,001
FEVI-RMC > 35%	32,3 ± 3,3	39,5 ± 9,5	20,4 ± 26,4	0,007
<i>DTDVI (mm)</i>				
Total	65,1 ± 9,6	61,8 ± 9,7	-4,6 ± 6,7	< 0,001
FEVI-RMC ≤ 35%	67,0 ± 8,6	63,1 ± 9,9	-5,3 ± 8,8	< 0,001
FEVI-RMC > 35%	58,1 ± 6,2	56,7 ± 7,4	-2,1 ± 5,4	0,04
<i>DTSVI (mm)</i>				
Total	53,9 ± 9,7	50,0 ± 11,2	-6,7 ± 7,8	< 0,001
FEVI-RMC ≤ 35%	55,8 ± 9,8	51,5 ± 11,6	-7,6 ± 9,7	< 0,001
FEVI-RMC > 35%	46,4 ± 5,5	44,4 ± 7,9	-3,2 ± 6,5	0,02

DTDVI diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía en eje paraesternal largo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía en eje paraesternal largo; FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*; TRC-DAL: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador automático implantable.

Análisis comparativo mediante prueba de la t de Student.

Los datos expresan media ± desviación estándar.

comparable de los factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico. Ambos grupos eran homogéneos en la prevalencia de fibrilación auricular, cardiopatía isquémica subyacente y patrón de necrosis estimado por RM, así como en las características electrocardiográficas previas al implante, tanto en anchura de QRS como en prevalencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His.

Al analizar los efectos clínicos de la TRC, encontramos beneficios similares en la clase funcional en ambos grupos en el seguimiento a los 6 meses (-1,05 ± 0,6 en FEVI-RM > 35% [p = 0,01] frente a -1,09 ± 0,3 en FEVI-RM ≤ 35% [p < 0,001]). Asimismo, en las variables ecocardiográficas analizadas no se hallaron diferencias significativas

entre los grupos, tanto en la mejora de la función sistólica (mejora proporcional de la FEVI, 20,4 ± 26,4% frente a 31,5 ± 40,2%; t de Student para muestras independientes; p = 0,09) como en los diámetros ventriculares (variación porcentual del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, -2,1 ± 5,4% frente a -5,3 ± 8,8% [p < 0,37]; variación porcentual del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, -3,2 ± 6,5% frente a -7,6 ± 9,7% [p < 0,39]) (tabla 2).

Por otra parte, al evaluar los eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (seguimiento medio, 60 [1-110] meses), observamos una tendencia no significativa hacia mayor mortalidad total en los pacientes con FEVI-RM ≤ 35% (*log rank test*; p = 0,109), con un

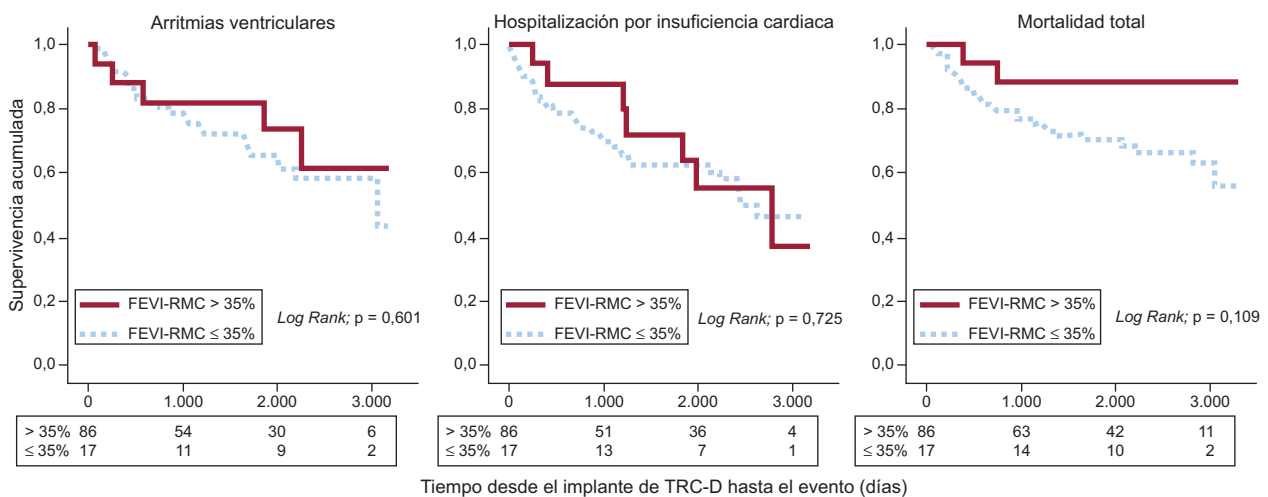


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardíaca: supervivencia acumulada de arritmias ventriculares, reingreso por insuficiencia cardíaca y mortalidad total. FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo por resonancia magnética cardíaca; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador.

Tabla 3

Análisis multivariable mediante regresión de Cox: estimación de riesgo proporcional de arritmia ventricular, reingreso por insuficiencia cardiaca y mortalidad total en el seguimiento a largo plazo

Variable	HR (IC95%)	p
Edad	1,05 (1,02-1,08)	0,001
Hipertensión arterial	0,87 (0,50-1,51)	0,63
Diabetes mellitus	1,39 (0,80-2,42)	0,24
Dislipemia	0,92 (0,52-1,66)	0,81
Tabaquismo	1,22 (0,61-2,43)	0,56
Cardiopatía isquémica	1,61 (0,82-3,14)	0,16
FEVI-RMC \leq 35%	2,01 (0,90-4,49)	0,088
Patrón de necrosis en RTG	2,03 (1,02-4,05)	0,045

FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardiaca; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RTG: realce tardío de gadolinio.

riesgo similar en la incidencia de arritmias ventriculares u hospitalización por IC en ambos grupos (fig. 2).

Con base en la información adicional que proporciona la RM, decidimos estudiar si el patrón de RTG tenía impacto pronóstico a

largo plazo e independientemente del grado de gravedad de la disfunción sistólica, como se ha descrito en estudios previos. Para ello, se realizó un análisis multivariable mediante regresión de Cox en el que se incluyeron como variables, además de la edad y el patrón de necrosis como únicos factores con significación estadística en el análisis univariable, los factores de riesgo clásicos, los antecedentes de cardiopatía isquémica y la disfunción sistólica grave estimada por RM (tabla 3). Se encontró que tanto la edad como el patrón de necrosis en la RM se comportaban como factores de riesgo independientes en la predicción de eventos cardiovasculares adversos en estos pacientes (HR = 1,05 [IC95%, 1,02-1,08]; p = 0,001; y HR = 2,03 [IC95%, 1,02-4,05]; p = 0,045, respectivamente).

Con estos hallazgos, se construyó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier dividiendo la muestra en cuatro grupos en función de la FEVI-RM y la presencia de necrosis mediante el RTG en la RM (tabla 4). Encontramos que la presencia de patrón de necrosis permitió identificar a los pacientes con mayor riesgo en el combinado de arritmias ventriculares y mortalidad total en el seguimiento en ambos grupos (FEVI-RM > 35% y \leq 35%). Además, la combinación de una FEVI-RM > 35% y ausencia de necrosis en las secuencias de RTG reconoció a los pacientes con mejor pronóstico (fig. 3).

Tabla 4

Eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento. Distribución según el realce tardío de gadolinio y la función sistólica estimados por resonancia magnética cardiaca

	Patrón de RTG				p
	FEVI-RMC \leq 35% (n = 86)		FEVI-RMC > 35% (n = 17)		
	Ausencia/fibrosis (n = 41)	Necrosis (n = 45)	Ausencia/fibrosis (n = 8)	Necrosis (n = 9)	
Arritmia ventricular	11 (27)	18 (40)	2 (25)	3 (33)	NS
Ingreso por insuficiencia cardiaca	17 (41)	19 (42)	2 (25)	5 (55)	NS
Muerte por cualquier causa	7 (17)	22 (49)	0	2 (22)	0,01
Arritmia ventricular o muerte total	15 (36)	30 (66)	2 (25)	5 (55)	0,02

FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética cardiaca; NS: no significativo; RTG: realce tardío de gadolinio. Los valores expresan n (%).

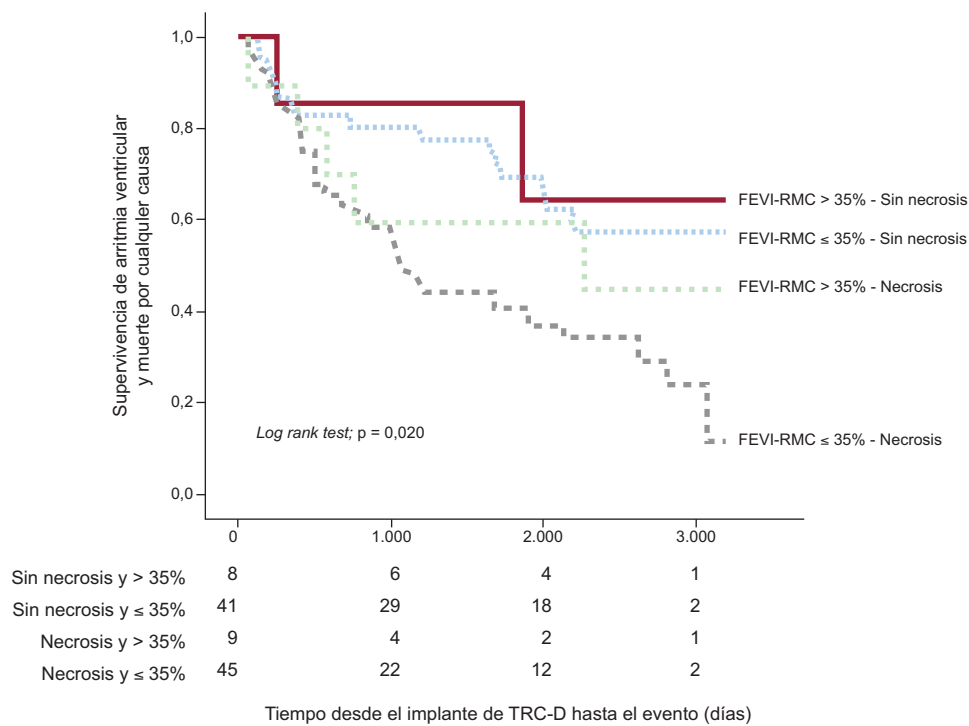


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el patrón de necrosis en la resonancia magnética cardiaca: supervivencia de muerte cardiovascular y arritmias ventriculares. FEVI-RMC: fracción de eyección del ventrículo izquierdo por resonancia magnética cardiaca; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador.

DISCUSIÓN

Este estudio observacional durante un periodo de 8 años incluye a pacientes que ingresaron en nuestro centro por descompensación aguda de IC con disfunción sistólica grave según el estudio ecocardiográfico inicial, a los que se implantó un dispositivo de TRC-D según las indicaciones recomendadas en las guías.

El análisis retrospectivo de los datos permitió dividir la muestra en dos grupos, con un 16% de los pacientes con FEVI > 35% según el estudio de RM previo al implante de dispositivo. En primer lugar, se puso de manifiesto que ambos grupos se beneficiaron de manera comparable tras el implante de TRC-D, tanto en mejora de clase funcional como en función sistólica y volúmenes ventriculares. Esta evolución significativamente favorable en ambos grupos concuerda con lo descrito en estudios previos^{13,14}, y se observan beneficios similares clínicos y de las variables ecocardiográficas tanto de los pacientes con disfunción grave según las dos técnicas de imagen como en los reclasificados como disfunción moderada tras el análisis de la RM.

Por otra parte, al evaluar los eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento a largo plazo, encontramos un riesgo comparable en la incidencia de arritmias ventriculares y reingresos por IC en ambos grupos, con una tendencia no significativa hacia mayor mortalidad total entre los pacientes con FEVI-RM \leq 35%. Estos resultados se encuentran también en la línea de los descritos por Foley et al¹⁴, que observaron una tendencia hacia mayor riesgo de muerte por cualquier causa o un combinado de muerte y hospitalización por IC entre los pacientes con FEVI-RM \leq 35%, sin alcanzar la significación estadística, probablemente por el reducido tamaño muestral, al igual que ocurre con nuestro trabajo.

Conviene señalar que el valor de corte para FEVI \leq 35% asumido por las guías de práctica clínica no es producto de estudios prospectivos multicéntricos, sino que más bien procede de los criterios de inclusión utilizados en los principales ensayos clínicos de IC y TRC¹⁻⁶. Por lo tanto, según lo publicado hasta ahora y pese a haberse demostrado la asociación entre grado de disfunción sistólica e incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, quizá no se debería asumir el valor numérico ecocardiográfico de FEVI \leq 35% como umbral de pronóstico adverso en estos pacientes. Además, la ecocardiografía sigue siendo una técnica con diversas limitaciones, como la dependencia del operador, la ventana acústica variable o la visualización inadecuada de los bordes endocárdicos, además de la dependencia de presunciones geométricas. Asimismo, la FEVI no es en absoluto un parámetro constante y puede variar en diferentes situaciones clínicas. Por lo tanto, la utilización de valores numéricos específicos para determinar el grado de disfunción ventricular izquierda no debería ser criterio excluyente para implante de dispositivos de TRC-D. Así, el uso de la información conjunta que proporcionan la ecocardiografía y la RM permite una orientación más adecuada del paciente y probablemente se ajustaría con más fidelidad a la evidencia actual.

En este mismo sentido, el hallazgo más destacado del estudio quizá sea el valor añadido que proporciona el patrón de necrosis en la RM sobre el criterio estricto de FEVI \leq 35% por ecocardiografía en la predicción de eventos adversos, especialmente sobre el riesgo arritmico y la mortalidad total. Es bien conocido el papel pronóstico del RTG con patrón isquémico en la estratificación de riesgo de pacientes con indicación de DAI, y se ha descrito su capacidad para predecir arritmias ventriculares independientemente de la FEVI²⁰. Recientemente se ha propuesto, además, la importancia pronóstica del tamaño de la cicatriz miocárdica, de forma que una mayor extensión de la escara transmural determinaría un riesgo incrementado de eventos adversos en estos pacientes, y no solo la presencia cualitativa de RTG^{10,21}.

Con base en esta misma hipótesis, se diseñó en 2009 el estudio DETERMINE²². Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado sobre pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica moderada (FEVI > 35%), con estudio de RM para determinar el tamaño del infarto. El objetivo era demostrar que los pacientes con escara necrótica > 10% de la masa miocárdica total aleatorizados a implante de DAI más tratamiento médico óptimo tendrían menor mortalidad que aquellos con solo tratamiento médico. Por desgracia, el ensayo se detuvo prematuramente por la escasa inclusión de pacientes, aunque el papel de la RM en este contexto clínico sigue siendo creciente.

Así, tal y como indican las recomendaciones actuales^{16,18}, la RM previa al implante es útil en la evaluación de la función cardíaca y añade información detallada de la extensión de la escara necrótica y el miocardio viable, de vital importancia en la colocación de los electrodos del dispositivo. Como indican nuestros resultados, la RM permitiría además optimizar la evaluación pronóstica de los pacientes con indicación de TRC-D, por el valor complementario que aporta el patrón de necrosis en las secuencias de RTG sobre la determinación cuantitativa de la FEVI por ecocardiografía.

Limitaciones del estudio

Se consideran limitaciones del estudio tanto el reducido tamaño muestral, con solo 17 pacientes en el grupo con disfunción moderada según la RM, como el carácter unicéntrico del trabajo y el análisis retrospectivo de los datos. Sin embargo, dado que el objetivo del estudio es corroborar que el valor numérico de la FEVI estimada por ecocardiografía no debería ser un criterio restrictivo en la indicación de implante de dispositivos de TRC-D, tal y como se propone en la discusión, los autores consideran que el trabajo cumple su propósito en la generación de nuevas hipótesis. Por lo tanto, en el futuro son necesarios nuevos estudios para confirmar lo indicado por estos resultados.

Por otra parte, aunque se ha utilizado el registro de terapias apropiadas del DAI en los resultados como un criterio de valoración indirecto de su potencial beneficio en el pronóstico de los pacientes, como la reducción del riesgo de muerte súbita, se debe reconocer que dicho registro no es equivalente a la prevención de muerte cardíaca en todos los pacientes, pues depende en parte de la programación del dispositivo y el tipo de arritmia ventricular. Por otra parte, la prevención de muerte súbita no implica en todos los casos un incremento significativo en la esperanza de vida, pues algunos pacientes mueren después por IC u otras causas²³.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que el implante de TRC-D en prevención primaria de pacientes con disfunción grave por ecocardiografía aporta beneficios clínicos comparables tanto en el grupo de pacientes con FEVI-RM \leq 35% como en los reclasificados como disfunción moderada. El análisis del patrón de RTG en la RM previa al implante del dispositivo proporciona información adicional en la evaluación del riesgo arritmico y el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado con el apoyo económico de los proyectos del Fondo de Investigación Sanitaria (PI 04/2579, PI 07/1039, PI 10/01112), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y el Programa I3 2007, 2011 y 2012 del

Instituto de Salud Carlos III y la Generalitat Valenciana al Dr. Francisco Ridocci-Soriano.

CONFLICTO DE INTERES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) study investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
- Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011;183:421-9.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quipp R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
- Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1988;115:425-31.
- Scuteri L, Rordorf R, Marsan NA, Landolina M, Magrini G, Klersy C, et al. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1040-9.
- Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, Dübel HP, Althoff T, Borges AC, et al. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1897-907.
- Scott PA, Morgan JM, Carroll N, Murday DC, Roberts PR, Peebles CR, et al. The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:324-30.
- Mahrdoldt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2322-7.
- Dawson DK, Hawlisch K, Prescott G, Roussin I, Di Pietro E, Deac M, et al. Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:335-44.
- Chung ES, Katra RP, Ghio S, Bax J, Gerritse B, Hilpisch K, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction > 35%: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:581-7.
- Foley PW, Stegemann B, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with mildly impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 Suppl 1:S186-9.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guías europeas de práctica clínica sobre marcapasos y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1272.e1-51.
- Acena M, Regoli F, Auricchio A. Terapia de resincronización cardiaca. Indicaciones y contraindicaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:843-9.
- Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm*. 2012;9:1524-76.
- Ormaetxe-Merodio JM, Martínez-Alday JD, Arcocha-Torres MF, García-Martín R. Programación del desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:A65-75.
- Roes SD, Borleffs CJW, Van der Geest RJ, Westenberg JJM, Marsan NA, Kaandorp TAM, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator/clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:183-90.
- Scott PA, Rosengarten JA, Murday DC, Peebles CR, Harden SP, Curzen NP, et al. Left ventricular scar burden specifies the potential for ventricular arrhythmogenesis: an LGE-CMR study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:430-6.
- Kadish AH, Bello D, Finn P, Bonow RO, Schaechter A, Subacius H, et al. Rationale and design for the defibrillators to reduce risk by magnetic resonance imaging evaluation (DETERMINE) trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:982-7.
- Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113:776-82.