

Resincronización cardíaca Mucho más que reclutamiento de miocitos

Cristian E. Botta*

Este artículo recibió el **Premio Revista INSUFICIENCIA CARDIACA 2008** al mejor trabajo de revisión sobre el tema: "TERAPIA ELECTRICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA"

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es el síndrome que ocurre como expresión final de la disfunción ventricular tanto sistólica, diastólica o ambas, secundaria a distintas etiologías, produciendo tanto un empeoramiento de la clase funcional (CF), calidad de vida, como así también una alta morbilidad y mortalidad.

Es una enfermedad progresiva, que incluye cambios en la fisiología, en la biología celular y en la regulación neurohormonal con independencia de la etiología¹.

La incidencia anual de la IC es de 1-5 casos nuevos cada 1000 personas y se incrementa en manera progresiva con la edad, y al contrario de otras enfermedades cardíacas que disminuyen su incidencia en el tiempo, ésta continúa en franco aumento, debido al éxito de los tratamientos terapéuticos instituidos a los pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión arterial sistémica².

La prevalencia de la IC ajustada a la edad según el estudio Framingham, entre los mayores de 45 años, es del 2,4% en hombres y 2,5% en mujeres³.

Al tratarse de una enfermedad con elevada prevalencia, su mortalidad tiene un impacto epidemiológico elevado. En los Estados Unidos se estima que alrededor de 400.000 muertes anuales se deben a IC y en otras 250.000 muertes, ésta constituye un factor contribuyente⁴.

Si tomamos aquellos pacientes que presentan sólo disfunción ventricular izquierda asintomática, su prevalencia oscila en alrededor del 1 al 2% de la población, por lo tanto duplica la cantidad de pacientes que deben ser tratados para evitar la progresión de la enfermedad^{5,6}.

La causa y el momento por el cual los pacientes pasan de un

estadio asintomático a ser sintomáticos es desconocida, así como un 25% de los pacientes con miocardiopatía dilatada de inicio reciente muestra una mejoría e incluso algunos de los que fueron considerados para trasplante^{6,7}.

Luego del diagnóstico de IC, la sobrevida media es de 1,66 años en hombres y 3,17 años en mujeres. La sobrevida tanto en hombres como en mujeres disminuye con la edad, como así también con el aumento progresivo de su CF. Así, los pacientes en CF I-II presentan una mortalidad del 10%, en tanto los pacientes en CF IV llegan al 50% anual⁸.

Si bien es una enfermedad crónica y progresiva, a pesar que el factor causal haya desaparecido y los intentos de detener e inclusive revertir su progresión en base a la terapéutica con inhibidores de la angiotensina (IECA), betabloqueantes e inhibidores de la aldosterona; muchos de los pacientes continúan con una evolución desfavorable.

En la IC, existen con frecuencia alteraciones de la conducción intraventricular manifestadas por un aumento en la duración del complejo QRS juzgado en relación a la edad del sujeto. Este parámetro por sí solo no es un dato suficiente para el diagnóstico de bloqueo, debe considerarse el empastamiento de la onda R, en el aspecto morfológico, y el aumento del tiempo de inicio de la deflexión intrinsecoide en el aspecto cronológico⁹. En el 30-50% de los pacientes con IC, se observa un bloqueo de rama por alteración del sistema de conducción, siendo su pronóstico más desfavorable⁸. El bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) se encuentra presente en el 30% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática¹⁰.

Este BCRI genera un retraso en los fenómenos izquierdos sin cambios en la conducción derecha, alterando el llenado ventricular, la motilidad y la función sistólica ventricular izquierda. La disincronía aurículo-ventricular (AV) genera una disminución del tiempo de llenado ventricular y una regurgitación mitral diastólica, disminuyendo la precarga ventricular izquierda. La asincronía que involucra la valva mitral posterior parece ser determinante en la presencia de insuficiencia mitral (IM)¹¹.

Por otra parte, la disincronía interventricular (DIV) produce incoordinación de la contracción biventricular, empeorando la función sistólica. La consecuencia es una reducción de cerca del 20% del gasto cardíaco, aumento del estrés de la pared y

* Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Clínica de Nefrología y Enfermedades Cardiovasculares. Santa Fe. Provincia de Santa Fe. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Cristian Edgardo Botta.
Crespo 3350 13° "B".
CP: 3000. Santa Fe. Provincia de Santa Fe. República Argentina.
Tel.: (54) (0342) 4540559
E-mail: crebotta@hotmail.com

Recibido: 25/06/2008
Aceptado: 22/09/2008

del volumen de fin de sístole y retardo de la relajación¹².

El fundamento de la resincronización consiste en mejorar la secuencia de la activación eléctrica y, así, hacer más eficiente la contracción ventricular^{13,14}. Diversos estudios han demostrado que, corrigiendo la disincronía intra, inter y atrio-ventricular, la terapia de resincronización cardíaca mejora los parámetros clínicos, incluyendo una mejoría del consumo de oxígeno, mejorando el test de la caminata de 6 minutos, la CF y la calidad de vida. Todos estos beneficios son atribuibles al remodelado reverso del ventrículo izquierdo (VI)^{15,16}.

Fisiopatología Cambios biológicos y neurohormonales en la insuficiencia cardíaca

El síndrome de IC se caracteriza por un modelo donde se combinan deterioro de la función ventricular y de la regulación neurohormonal, siendo la anomalía de la contracción con disfunción sistólica, diastólica o mixta, el elemento primordial para el posterior desarrollo de este síndrome.

A su vez, diversos mecanismos neuroendócrinos se suman a las alteraciones hemodinámicas asociadas a la IC, activando el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), permitiendo de esta manera, al menos al inicio, restablecer la perfusión de los órganos vitales por un mecanismo compensador⁶.

El corazón humano sólo posee la capacidad de división celular (hiperplasia) durante los primeros tres o cuatro meses de la vida. Después de ese período, la única forma de incrementar la masa para responder a cambios significativos en las condiciones de carga es a través del aumento de la cantidad de miofibrillas, acrecentado el número de sarcómeros, lo que resultará en un incremento de la cantidad de proteínas contráctiles. Este es un mecanismo de compensación destinado a disminuir la carga impuesta a cada uno de esos sarcómeros y ocurre como consecuencia del deterioro de la función miocárdica inicial.

El tipo de hipertrofia difiere según el tipo de tensión, de presión o de volumen. Diversas evidencias soportan el concepto por el cual el estrés miocárdico es uno de los mayores disparadores de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y remodelado ventricular izquierdo (RVI), siendo capaz de modificar la expresión de los genes que producen la HVI y el remodelado, estando directa o indirectamente sobre la activación de mecanismos miocárdicos parácrinos o autócrinos¹⁷.

El incremento de la masa obedece a mantener la tensión de la pared dentro de límites normales. El proceso de HVI es finito y se agota en el tiempo ante la persistencia de la sobrecarga, deprimiendo la contractilidad miocárdica, y a pesar de mantener en reposo al gasto cardíaco y el volumen sistólico, también provoca una disminución del gasto cardíaco máximo con el ejercicio. En la medida que continúe en descenso la contractilidad, sobreviene la IC.

Si la sobrecarga de presión sometida al VI es elevada, el incremento del trabajo excede al aumento de la masa cardíaca y el corazón se dilata. Aparece una fase compensadora, las mitocondrias aumentan, las miofibrillas se disponen en paralelo y los sarcómeros en serie, para aumentar tanto el diámetro longitudinal como el transversal de los miocitos. Posteriormente,

existen alteraciones a nivel celular, la llamada fase exhaustiva^{18,19}, en donde ocurre lisis de miofibrillas, aumento del número de lisosomas, se distorsiona el retículo sarcoplásmico, se reduce la densidad superficial del sistema tubular y el tejido fibroso sustituye a las células cardíacas²⁰. Además disminuye la densidad capilar y la reserva coronaria, siendo la isquemia resultante mayor en el subendocardio, contribuyendo a un mayor deterioro de la función cardíaca²¹.

Se han identificado marcadores celulares y moleculares de severidad y progresión de la IC. La fibrosis intersticial, uno de los mejores marcadores de IC, activación del sistema de las citoquinas, particularmente el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), la muerte celular y la apoptosis cardíaca^{22,23}.

El proceso activo que lleva al cambio de la forma y el tamaño del VI con la consiguiente modificación de su geometría, es el llamado RVI. Es un mecanismo adaptativo, que una vez iniciado puede coexistir con la causa que lo originó o bien haber desaparecido. Los cambios remodelatorios del miocardio y el intersticio son inicialmente beneficiosos para enfrentar las nuevas condiciones de carga ventricular; sin embargo con el tiempo, las modificaciones de las características funcionales del miocardio transforman a este RVI en el punto inicial de la IC. Este cambio de la geometría de los miocitos en la IC no es eficiente en términos de función ventricular, si bien remedia la del corazón de baja presión y volumen aumentado del neonato²⁴.

Estudios que evaluaron las expresiones de proteínas y cambios estructurales, observaron que durante el proceso de RVI, alteraciones en la expresión de proteínas a nivel regional con una predominancia en una desregulación de las proteínas miocárdicas ocurre donde la activación es más tardía y con más alto estrés, siendo ésta la pared lateral. En modelos caninos, se demostró que la disincronía mecánica polariza la expresión de proteínas ventriculares, canales de calcio y activación de fosfoquinazas, generando gradientes transmural y transventriculares en su expresión. La heterogeneidad regional del VI hace que sea más vulnerable eléctricamente con mayor susceptibilidad a eventos arrítmicos^{25,26}.

La prevalencia de la matriz intersticial se encuentra en un promedio de 2-4% en miocardios normales, mientras que esta prevalencia es cercana al doble en los modelos caninos con IC¹. La fibrosis miocárdica, que determina un incremento de la concentración de colágeno, representa un marcador y uno de los mejores pronósticos de descompensación cardíaca²². Este está asociado con un aumento de la rigidez, heterogeneidad eléctrica con disfunción diastólica y arritmias, ambos contribuyendo a empeorar la disfunción sistólica.

La matriz metaloproteínasa y el inhibidor tisular de la proteínasa son enzimas que influyen en las propiedades del VI y en la actividad de anti-remodelado. Existen distintos subtipos, siendo las MMP 2 y MMP 9 las que se encuentran elevadas en los pacientes con IC, al igual que el TIP-1. Solamente la MMP 2 y los niveles de NT-ProBNP se correlacionan significativamente con la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA). Ambos son predictores independientes de mortalidad^{27,28}.

Los niveles de catecolaminas están anormalmente incrementados en la circulación de los pacientes con IC, y aquellos con

los valores más elevados de norepinefrina (NE) tienen un peor pronóstico^{29,30}, induciendo efectos tóxicos miocárdicos directos tales como necrosis o apoptosis y promoviendo la elaboración *in situ* de citoquinas proinflamatorias y la alteración del fenotipo de las proteínas contráctiles^{31,32}.

Los niveles circulantes de interleucina-6 (IL-6) y citoquinas relacionadas están elevados en pacientes con IC y luego de un infarto de miocardio. Las concentraciones en suero de IL-6 se relacionan con el estadio funcional decreciente de estos pacientes y ofrece una información pronóstica importante. La subunidad receptora común de la IL-6 se fosforila en respuesta a la sobrecarga de presión y frente a un infarto de miocardio, activando diferentes vías de señalización¹². La señalización mediada por el receptor Gp130 promueve la supervivencia de miocitos induce hipertrofia, modula la matriz extracelular cardíaca y la función cardíaca.

La señalización regulada por la proteína-quinasa C (PKC) tiene un papel en la contractilidad reducida de miofilamentos ventriculares observados en la IC. En la IC terminal, las proteínas de miofilamentos existen en un estado hiperfosforilado atribuible en parte, a una actividad y señalización aumentada de la proteína-quinasa C alfa⁹.

El origen de las citoquinas se vincula a una aumentada expresión miocárdica³³ y a la producción extracardíaca (músculo esquelético), secundaria a la hipoxia tisular³⁴.

El FNT-alfa no se encuentra presente en el miocardio normal, pero es activado por mecanismos de estiramiento³⁵. También, actúa uniéndose a 2 receptores celulares de superficie (Fntr1 y Fntr2), cuyos niveles plasmáticos también se encuentran incrementados. El sistema del FNT-alfa es parte de un conjunto de moléculas biológicamente activas que contribuyen a la progresión de la IC, independientemente del estado hemodinámico por efecto tóxico directo sobre el corazón y su vasculatura³⁶, provocando una respuesta de hipertrofia en miocitos adultos, remodelado de la matriz extracelular y como disparador de apoptosis miocítica^{35,36}.

Existe una correlación indirecta entre la expresión del FNT-alfa y la reducción circunferencial del estrés de fin de sístole¹⁷. La contracción cardíaca en presencia de BCRI espontánea, como en aquella producida por el marcapaseo desde el ventrículo derecho, se caracteriza por una activación no homogénea, acompañada de alteradas condiciones de carga y estrés parietal. La región estimulada más tempranamente se contrae contra una mínima carga, consumiendo energía y desarrollando presión inefectiva. Posteriormente, la región más tardía en despolarizarse se contrae contra una región de miocardio rígido, aumentando su tensión parietal. El resultado final implica la transferencia interna de trabajo desde una región a otra del miocardio, con una menor eficiencia^{25,37,38}, existiendo un 50% de incremento del consumo de oxígeno en la pared lateral del VI, influenciando además en la perfusión y en un reducido metabolismo de la glucosa a nivel septal comparado con la pared libre del VI³⁹.

Por último, la apoptosis, que indica muerte celular programada, constituye un hecho normal en el feto y en el reemplazo celular de ciertos tejidos adultos como en el timo. En el corazón, significa una anomalía y ésta puede estar incrementada por diversas etiologías⁴⁰.

Para identificar la apoptosis, debe existir fragmentación de la cromatina, siendo éste el sello biológico que la identifica. Este proceso suele presentarse en células aisladas sin producirse inflamación⁴¹. El proceso de fragmentación de la cromatina se asocia con la expresión anormal de genes como Fas, *Interleukin-1B-converting enzyme* (ICE)/CED-3, p53, c-myc y Bax que son activadores de la apoptosis, o una deficiencia de otros genes, como Bcl2 o CED-9, los correspondientes inhibidores de la apoptosis. Además, existe una activación de una clase de proteasas llamadas caspasas, constituyendo la ejecución y la propagación de la señal apoptótica, desdoblado sustratos esenciales para la muerte⁴⁰.

Resulta difícil medir el porcentaje de apoptosis en un corazón determinado, debido a limitaciones técnicas y a la duración leve del proceso.

Muchos de los factores presentes en la IC pueden estimular la apoptosis en una variedad de células incluidos los miocitos cardíacos: niveles elevados de catecolaminas, angiotensina II, endotelina, citoquinas inflamatorias, radicales libres, óxido nítrico, hipoxia, daño de repercusión, factores de crecimiento o estiramiento mecánico de miofibrillas⁴⁰.

Su presencia en el corazón insuficiente está involucrada en la progresión de la disfunción y el RVI a nivel miocárdico⁴²⁻⁴⁴.

Las citoquinas proinflamatorias generadoras de apoptosis, tales como el FNT-alfa y la IL-6, se hallan incrementadas en la circulación de pacientes con IC, en tanto que los niveles de factores inhibidores de apoptosis, como el factor de crecimiento insulínico-1 (FCI-1), suelen disminuir⁴⁵⁻⁴⁷.

Acción de la terapia de resincronización sobre los mecanismos adaptativos de la IC

En la regresión intervienen los mismos factores que la generaron, pero en sentido inverso. La TRC no solamente produce un remodelado reverso del ventrículo izquierdo (RRVI), sino que también produce un fuerte impacto en la biología molecular y celular del miocardio que produce la IC, y este cambio es similar al observado con los IECA y los beta bloqueantes¹⁷.

La regresión de la hipertrofia se asocia con la inhibición farmacológica de los sistemas adrenérgico y renina angiotensina, aunque no es sencillo establecer el mecanismo por el cual lo realiza, si se trata de un efecto mecánico de reducción de la tensión arterial y del estrés ventricular, o bien una acción bioquímica a nivel celular⁴⁸.

La TRC mejora significativamente los parámetros hemodinámicos, disminuyendo la presión capilar pulmonar, la presión sistólica de la arteria pulmonar, la presión de fin de sístole y diástole del VI, disminuyendo el volumen de fin de diástole del mismo⁴⁹.

Una de las hipótesis podría ser que la rápida reducción de la disincronía del VI lograda por la TRC disminuye el mecanismo de estiramiento sobre el miocardio, reduciendo de esta manera los efectos del FNT-alfa y de la apoptosis miocárdica, favoreciendo el RRVI¹⁷.

Los efectos beneficiosos de la resincronización aparentan ser primariamente mecánicos, siendo la estimulación simultánea de ambos ventrículos, la restauración de una activación ventricular izquierda más fisiológica y el mejoramiento de la sincro-

nía interventricular (interdependencia) los principales mecanismos involucrados⁵⁰⁻⁵². A su vez, la normalización de este último punto ha sido vinculada con el mejoramiento de la función sistólica ventricular derecha⁵³.

Estos efectos, en primera instancia agudos, han demostrado efectos biológicos de recuperación de los miocitos, como es el caso de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica. En general, estos soportes son utilizados como puente al trasplante en pacientes portadores de una IC severa. Su efecto de ayuda mecánica al VI restablece la presión y el flujo hemático sistémico, disminuye la presión capilar pulmonar y la resistencia periférica total, pudiendo llegar a suspenderse las drogas inotrópicas^{54,55}. Este efecto ha podido revertir el remodelamiento estructural del miocardio, normalizando la relación pasiva presión-volumen y disminuyendo la dilatación ventricular, además de mejorar el metabolismo intracelular del calcio. Por otra parte, tanto la contractilidad basal como la respuesta a la estimulación beta agonista y la relación fuerza-frecuencia son significativamente incrementadas^{56,57}.

En consecuencia, puede ser factible la posibilidad de ejercer efectos biológicos complejos a punto de partida de una acción mecánica como ser la recuperación de miocitos.

El RRVI ha sido como medida de *endpoint* de significativa mejoría funcional en diversos trabajos multicéntricos⁵⁸, siendo definido como una reducción del 10% del volumen de fin de sístole después de los 3 a 6 meses de la TRC, observándose en esos casos una reducción significativa de los síntomas, la mortalidad por todas las causas y de los eventos de IC descompensada^{25,59-64}. La TRC causó una significativa reducción de la dilatación y de la HVI entre los 15 a 24 meses de caninos resincronizados que presentaban IC¹.

Aparte del mejoramiento geométrico y funcional, el estudio MIRACLE también reportó reducción de la masa del VI a los 3 y 6 meses después de la TRC⁶¹.

El favorable RRVI estructural y funcional con regresión de la masa ventricular y regional, solamente ocurre en aquellos pacientes tratados con TRC que disminuyen previamente el volumen del VI, mientras que en quienes no mejoran el volumen de VI serán no respondedores a la terapia, indicando progresión de la enfermedad⁶⁵.

Los beneficios estructurales no están presentes inmediatamente después del implante del resincronizador, ocurren luego de los 3 meses en los respondedores. Se observa un aumento del espesor y de la masa del VI en los no respondedores⁶⁵. Además existe una mejoría de la CF en la insuficiencia mitral, luego de la TRC, que se relaciona con la presencia de asincronía del VI. Si esta asincronía involucra el músculo papilar posterior se puede esperar una reducción inmediata en la IM luego de esta terapia secundaria a la resincronización del músculo papilar posterior, mientras que en pacientes con asincronía que no involucra el músculo papilar posterior se puede alcanzar una mejoría tardía en la IM, relacionada con el remodelamiento inverso con una subsiguiente reducción en el tamaño del anillo mitral y mejoría del cierre valvular¹¹.

El estudio Vigor CHF⁶⁶ documentó tanto una reducción del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo como del volumen de fin de sístole del mismo, luego de 12 semanas de marcapaseo³¹. Hallazgo similar fue informado recientemente

por Lau y colaboradores, quienes a 3 meses de estimulación lograron reducir ambos volúmenes⁶⁷.

Duncan demostró que los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática muestran una significativa mayor extensión del RRVI que aquellos con miocardiopatía isquémica⁶⁸.

Bleeker reportó que pacientes con cardiopatía isquémica, BCRI y necrosis postero-lateral son no respondedores a la terapia de resincronización cardíaca¹⁰.

Defectos de perfusión severa independientemente de la causa de la miocardiopatía, encontrados en candidatos que recibirán TRC aparentemente, no predice una respuesta clínica positiva, pero está relacionado con una menor mejoría del volumen, función y fracción de eyección del VI como la de los sitios asinérgicos⁶⁹.

Se ha demostrado que existe un incremento del flujo de la arteria coronaria descendente anterior con la TRC en concordancia de una mejoría de los parámetros diastólicos y sistólicos, tales como tiempo de llenado diastólico, la dp/dt y la fracción de eyección del VI en los pacientes con disincronía previa⁷⁰.

Pacientes con miocardiopatía dilatada, BCRI y presencia de asincronía ventricular izquierda, presentan reducido metabolismo de la glucosa a nivel septal, comparado con la pared libre del VI. La TRC restaura homogenizando el metabolismo de la glucosa sin influencia en la perfusión⁷¹.

En pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica, BCRI y disfunción ventricular izquierda, es común que se encuentre una alteración del metabolismo de la glucosa a nivel septal, reflejado por una patente de *score mismatch* reversa entre el PET y la perfusión miocárdica (reducido el metabolismo de la glucosa medido con F-FDG respecto a la perfusión medida con rubidio) entre el *septum* y la pared libre del VI. Sin embargo, este fenómeno no es universal, ya que un 30% ó más de los pacientes no exhiben este *score*. Además más del 90% de los pacientes con BCRI, sin *score* de *mismatch* en el PET, tienen a su vez un defecto de perfusión a nivel de la pared lateral del VI^{10,39}.

La TRC reduce el remodelado intersticial, la muerte apoptótica, y la expresión del FNT-alfa, disminuyendo la fracción del volumen del colágeno y aumentando en forma significativa la densidad capilar¹⁷.

En pacientes enrolados para trasplante cardíaco, a quienes se les colocó una asistencia ventricular, se observó que sus corazones exhibían un descenso de la fibrosis, del contenido de FNT-alfa, de la hipertrofia celular y mejoría de las propiedades contráctiles y de la respuesta beta adrenérgica^{72,73}.

Citoquinas pro inflamatorias (FNT-alfa, y sus receptores, IL-6) y moléculas de adhesión ICAM-1 son reducidas con la TRC, siendo este efecto mantenido posteriormente a los 3 meses de la discontinuación de dicha terapia⁷⁴.

La relación entre el PICP/CITP, siendo el PICP (marcador de síntesis de colágeno tipo I) y el CITP (marcador de degradación del colágeno tipo I), fue más alta en los pacientes respondedores que en los no respondedores con una especificidad del 70% y 63% de sensibilidad para predecir la respuesta del paciente a la terapia de resincronización cardíaca. La habilidad de la TRC de restituir el balance entre la síntesis y la degradación del colágeno tipo I está asociada con una respuesta beneficiosa⁷⁵.

La reducción de mecanismos inflamatorios medidos a través de niveles de IL-6 posterior a los 6 meses del implante del resincronizador, predice la RRVi y un buen pronóstico clínico del paciente⁷⁶.

En pacientes con IC, los niveles del inotrópico endógeno apelin se encuentran disminuidos y éstos se incrementan luego de nueve meses de la terapia de resincronización en los pacientes respondedores determinados por remodelado reverso e incremento de la fracción de eyección del VI⁷⁷.

La TRC invierte el remodelado molecular regional y global, generando una activación más homogénea de quinasas de estrés y reducción de apoptosis que con probabilidad mejoran el desempeño cardíaco¹³.

En la IC disincronica, la quinasa activada por mitógenos p38 y la quinasa dependiente de calcio-calmodulina se expresan/activan de forma desproporcionada (50% al 150%), y el factor de necrosis tumoral alfa está aumentado en la pared lateral *versus* septal. Estas disparidades están ausentes con la TRC.

Con respecto a la apoptosis, la proteína Bcl-2 y BAD disminuyen con la IC disincronica, pero es restaurada por la TRC, acompañada por fosforilación marcada de BAD, interacción aumentada de BAD-14-3-3 y fosfatasa PPI alfa reducida, consistente con los efectos antiapoptóticos. Otros moduladores acoplados de Akt de apoptosis (FOXO-3 alfa y GSK3 beta) están más fosforilados en la IC disincronica que en la TRC y de este modo, menos involucrados.

En pacientes con IC y disincronía electromecánica, la mejoría de su CF relacionada a la TRC está asociada con cambios favorables en los marcadores moleculares de IC, incluyendo genes que regulan la función contráctil y la hipertrofia patológica, determinando cambios ecocardiográficos, similares a los observados con la terapia beta bloqueante^{78,79}.

La TRC induce una reducción en la actividad nerviosa simpática a nivel cardíaco en los pacientes respondedores, mejorando la fracción de eyección del VI, mientras que en los no respondedores no existen cambios significativos⁸⁰.

Caninos con modelos de IC inducido por taquicardia producen un aumento de la duración del potencial de acción de un 50% y un 90% de aumento de la repolarización. Estos valores son acortados a la normalidad cuando son sincronizados, al igual que se normaliza la despolarización del miocito que se encuentra prolongado en el que tiene IC, restituyendo el potencial de membrana, reduciendo la concentración de calcio, pero a diferencia de otros estudios no mejora el incremento de la fibrosis intersticial del VI¹.

Los pacientes respondedores a la TRC demostraron un incremento en la medición de la actividad simpática del nervio femoral cuando el marcapaseo del resincronizador se encontraba apagado, mientras que no ocurrió en los pacientes no respondedores, confirmando la hipótesis de la reducción de la actividad simpática en algunos pacientes⁸¹.

El PATH CHF Study evidenció una reducción del tono simpático, medida a través de variabilidad de la frecuencia cardíaca (SDANN). A 1 mes de estimulación, la frecuencia cardíaca promedio descendió desde 77 ± 12 (base) a 73 ± 12 latidos por minuto ($p = 0,003$) y su límite mínimo, desde 62 ± 13 (base) a 57 ± 13 latidos por minuto ($p=0,01$). Por otra parte, el SDANN se incrementó desde 90 ± 29 (base) a 117 ± 35 milisegundos

($p=0,00004$)⁴⁷. En consecuencia, la terapia de resincronización parecería mejorar la función autonómica y este hecho probablemente se proyecte, modificando el pronóstico.

Desde los mecanismos neurohormonales, en el Vigor CHF Study⁶⁶, se observó disminución de los niveles séricos de noradrenalina (NE) con respecto al basal en los pacientes con resincronizador a las 6 semanas de la terapia y a su vez hubo un aumento de los niveles de NE en los pacientes no estimulados. El porcentaje de pacientes que redujeron sus niveles de NE > 40% del basal se incrementó de manera progresiva en las siguientes 6, 12 y 18 semanas⁸².

Los niveles medidos de BNP a nivel basal y la disminución posterior a las dos semanas del implante del resincronizador predicen los pacientes que responderán a dicha terapéutica, no así los niveles de proteína C reactiva⁸³.

Los niveles basales de ANP pre-implante iguales o menores de 150 pg/ml son un buen predictor de respuesta a la TRC, medido por mejoría de la CF y del RRVi⁸⁴.

Estudios clínicos en pacientes en clase funcional II y con disfunción ventricular izquierda asintomática

Por lo visto hasta el momento, la TRC actúa sobre distintas vías para llevar a cabo la mejoría de los pacientes con CF avanzada, demostrando mejoría de la CF y disminución del reingreso hospitalario y mortalidad. ¿Pero qué ocurre en los pacientes que se encuentran en CF leve o en aquellos con disfunción ventricular izquierda asintomática? ¿Y en los pacientes con disincronía del VI con QRS angosto?

Tanto en el estudio CONTAK_CD como en el MIRACLE ICD II, los pacientes con CF I-II fueron evaluados a los 6 meses, si bien tuvieron RRVi, éstas no fueron variaciones significativas respecto a la rama control²⁵.

En la comparación de los efectos de la TRC en pacientes con CF II vs CF III y IV, de 952 pacientes (188 en CF II NYHA), y que fueron estimulados durante 12 meses, se observó una significativa menor cantidad de eventos cardiovasculares mayores en pacientes en CF II, comparados al grupo CF III-IV (13 vs 23 por ciento/año, $p<0,001$). El porcentaje de los pacientes que mejoraron su CF fue menor en el grupo en CF II (34% vs 69%, $p<0,001$), mientras que el incremento de la fracción de eyección fue similar ($8 \pm 9\%$ vs $9 \pm 11\%$, $p=NS$), como también en las reducciones de los diámetros de fin de diástole (-3 ± 8 vs -3 ± 8 mm, $p=NS$) y diámetros de fin de sístole (-4 ± 10 vs -6 ± 10 mm, $p=NS$). La CF II mostró menor mortalidad por todas las causas (*log-rank test* $p=0,018$). Como conclusión, se observó que hubo una mejoría similar en ambos grupos en cuanto a fracción de eyección del VI, los pacientes en peor CF mejoraron en forma más significativa su *estatus* funcional que los que se encontraban en CF II. Un efecto positivo se observó en cuanto a las dimensiones y un beneficio en disminución de progresión de la enfermedad en los pacientes en CF II, diferencia estadísticamente no significativa⁸⁵.

El estudio REVERSE, prospectivo, doble ciego, que evalúa la seguridad y eficacia de la TRC en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática con síntomas previos de IC leve, enroló 610 pacientes, estando el 82% en CF II o asinto-

máticos de los cuales un 17% había presentado síntomas previos. La edad media fue de 62,5 años ($62,5 \pm 11,0$ años), fracción de eyección media de $26,7\% \pm 7,0\%$, y diámetro diastólico medio del VI de $66,9 \pm 8,9$ mm. Un 97% de los pacientes recibió IECA, 95,1% beta bloqueantes. Comparado con otros estudios de TRC, en el REVERSE los pacientes presentan mejor tratamiento farmacológico, son más jóvenes y tienen un QRS y fracción de eyección similar⁸⁶, por lo tanto arrojará información de importante interés.

La TRC no mejora a los 6 meses el consumo pico de oxígeno ni la caminata de los 6 minutos, ni se observó mayor remodelado reverso en pacientes con IC CF III, fracción de eyección del VI menor al 30%, que presentaban QRS menor a 130 mseg con un VI disincronico, a pesar de haber presentado mejoría en la CF; sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con QRS que se encuentran entre 120 y 130 mseg que si se benefician con esta terapia tanto en la mejoría del consumo de oxígeno, CF, calidad de vida y distancia recorrida en los 6 minutos⁸⁷.

Conclusiones

La terapia de resincronización cardíaca es un nuevo armamento del arsenal terapéutico para los pacientes con IC. La continua investigación de quiénes son los pacientes que obtendrán mejores beneficios a largo plazo, es la pregunta que intenta ser resuelta por distintos caminos. Uno de éstos es a través del mejoramiento del miocito como unidad funcional y su interrelación entre ellos en conjunto como estructura funcional.

La TRC no sólo mejora la actividad eléctrica, sino también la biología celular, la regulación de los sistemas adrenérgico y neurohormonal, motivo suficiente de seguir progresando en el estudio de este dispositivo. La mayor o menor acción de la TRC dependerá quizás de la forma de estimular, de las zonas más apropiadas y entender que no es el único tratamiento que debe recibir el paciente, sino que debe ir acompañada de aplicaciones médicas conocidas, evaluadas y avaladas científicamente.

Referencias bibliográficas

1. Nishijama Y, Sridhar A, Viatchenko-Karpinski S, Shaw C, Bonagura JD, Abraham WT, Joshi MS, Bauer JA, Hamlin RL, Gyorke S, Feldman DS, Carnes CA. *Life Sci* 2007;81;14:1152-1159.
2. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;352(suppl 1):3.
3. Ho K, Pinsky J, Kannel W, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl a):6A.
4. Massie B, Shah N. The heart failure epidemic magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:221.
5. Cleland J, Swedberg K, Poole-Wilson P. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998;352(suppl):19.
6. Tacchi HH. Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;1:32-36.
7. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:553.
8. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
9. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR. Improving survival

for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458-1463.

10. Thompson K, Saab G, Birnie D, Chow BJW, Ukkonen H, Ananthasubramanian K, de Kemp RA, Garrad L, Urdí TD, Da Silva JN, Beanlands RSB. Is septal glucose metabolism altered in patients with left bundle branch block and ischemic cardiomyopathy? *J Nucl Med* 2006;47:1763-1768.
11. Ypenburg C, Lancellotti P, Bax J. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2008;29;6:757-765.
12. Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. *Basic Res Cardiol* 2007;102:279-297.
13. Kerwin WF, Botnivic EH, O'Connell JW, Merrick SH, Demarco T, Chatterjee K, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-1227.
14. Liu L, Tockman B, Belalcazar A, Walcott GP, Spinelli J. Heart failure therapies improve left ventricular electromechanical coordination in a canine model of left bundle branch block. *Circulation* 1999;100(Suppl 1):122.
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Deturgio DB, Leon AR, Loh E, Kacovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
16. Pitzalis MV, Lacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622.
17. D'Ascia C, Cittadini A, Gaia Monti M, Riccio G, Sacca L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodeling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *European Heart Journal* 2006;27:201-206.
18. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analyses of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1140.
19. Dalen H, Saetersdal T, Odegarden S. Some ultra structural features of the myocardial cells in the hypertrophied human papillary muscle. *Virchows Arch A* 1987;410:281.
20. Ferrans VJ. Morphology of the heart in hypertrophy. *Hosp Pract* 1983;18:67.
21. Breisch EA, White FC, Bloor CM. Myocardial characteristics of pressure overload hypertrophy: a structural and functional study. *Lab Invest* 1984;51:333.
22. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-262.
23. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.
24. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970;41:343-349.
25. Donal E, Leclercq C, Linde C, Daubert JC. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *European Heart Journal* 2006;27:1018-1025.
26. Spragg DD, Leclercq C, Lonhmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-932.
27. George J, Patal S, Wexler D, Roth A, Sheps D, Keren G. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005;150;3:484-7. Abstract.
28. Perna ER. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;2:55-61.
29. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;41:233-243.
30. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end stage heart failure: early experience. *PACE* 1996;19:1748-1757.
31. Mann DL. Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(Suppl 1):1-8.
32. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000;10:2338-2341.

33. Franco F, Thomas GD, Giroir B, et al. Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in a transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor. *Circulation* 1999;99:448-454.
34. Adams V, Jiang H, Yu J, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise tolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:959-965.
35. Palmieri EA, Benicasa G, Di Rella F, Casaburi C, Monti MG, De Simone G, Chiariotti L, Palombini L, Bruni CB, Sacca L, Cittadini A. Differential expression of TNF- α , IL-6, and IGF-1 by graded mechanical stress in normal rat myocardium. *Am J Physiol* 2002;282:H926-H934.
36. Mann DL. Tumor necrosis factor induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002;8:5379-5386.
37. Curry CW, Fetters B, Wyman B, et al. Mechanical dyssynchrony at rest and with adrenergic stimulation in patients with dilated cardiomyopathy studied by MRI-tagging: can it help identify candidates for chronic VDD pacing therapy? *Circulation* 1998;17:I-302.
38. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-1742.
39. Inoue N, et al. Reverse perfusion-metabolism mismatch predicts good prognosis in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. A pilot study. *Circ J* 2007;71:126-131.
40. Ferrari R. Apoptosis. *Cardiologia* 2000. Tomo 4. Pag 3762-3763.
41. Hetsch SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1997;279:300-307.
42. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-1141.
43. Colucci WS, Sawyer DB, Sengh K, et al. Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. *J Card Fail* 2000;6(Suppl 1):1-7.
44. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr, Yue TL. Apoptosis and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:249-255.
45. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000;102:3053-3059.
46. Krown KA, Page MT, Nguyen C. Tumor necrosis factor- α induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996;98:2854-2865.
47. Habib FM, Springall DR, Davies GJ, et al. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347:1151-1156.
48. Kuwajima I, Kardon MD, Pegram DL, Samoko S, Frohlich ED. Regression of left ventricular hypertrophy in two kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1989;4:113-118.
49. Chronic cardiac resynchronization therapy reverses cardiac remodeling and improves invasive hemodynamics of patients with severe heart failure on optimal medical treatment. *Europace* 2008;10;3:379-83. Abstract.
50. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
51. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:13-21.
52. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell MS, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-1227.
53. Bakker P, Meijburg H, de Jonge N, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *PACE* 1994;17:820. Abstract.
54. Frazier OH, Rose EA, McCarthy PM, et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist device. *Ann Surg* 1995;222:317-326.
55. Muglianesi O. Assistenza circolatoria mecánica. Parte I. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;1:76-88.
56. Levin HR, Oz MC, Chen JM, et al. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995;91:2717-2720.
57. Burkhoff D, Holmes JW, Madigan J, et al. Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43:19-26.
58. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Leon AR, Mertino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tavazzi L, PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) study design. *Am Heart J* 2005;149:600-605.
59. Yu CM, Bleeker GB, Fug JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-1586.
60. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdman E, Freemantle N, Grad D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1594-1597.
62. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
63. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Godman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAM* 2003;289:730-740.
64. Mannaerts H. Regression of left ventricular mass and wall thickness after cardiac resynchronization therapy: proof of pathophysiological concept. *European Heart Journal* 2006;27:1392-1393.
65. Zhang Q, Fung JWH, Auricchio A, Chan JYC, Kum LCC, Wu LW, Yu CM. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *European Heart Journal* 2006;27:1423-1430.
66. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. *Am J Cardiol* 1999;83:120D-123D.
67. Lau CP, Yu CM, Chau E, et al. Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *PACE* 2000;23:1722-1725.
68. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Airaksinen KEJ, Bax JJ, Knuuti J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027-33.
69. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P, Gensini G, Pupi A, Padeletti L. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *The Journal of Nuclear Medicine* 2004;45:2:164-168.
70. Yildirim A, Soylu O, Dagdeviren B, Ergelen M, Celik S, Zencirci E, Tezel T. Cardiac resynchronization improves coronary blood flow. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:43-47.
71. Nowak B, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:9:1523-8.
72. Brucker BA, Stetson SJ, Farmer JA, Radovancevic B, Frazier OH, Noon GP, Entman ML, Torre-Amione G, Youker KA. The implications for cardiac recovery of left ventricular assist device support on myocardial collagen content. *Am J Surg* 2000;180:498-502.
73. Torre-Amione G, Stetson SJ, Youker KA, Durand JB, Radovancevic B, Delgado RM, Frazier OH, Entman ML, Noon GP. Decreased expression of tumor necrosis factor- α in failing human myocardium after mechanical circulatory support. A potential mechanism for cardiac recovery. *Circulation* 1999;100:1189-1193.
74. Theodorakis GN, et al. Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:3:255-61. Abstract.
75. García-Bolao I, Lopez B, Macías A, Gavira JJ, Azcárate P, Diez J. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;29;7:898-906. Abstract.
76. Michelucci A, Ricciardi G, Sofe F, Gori AM, Pirollo F, Pieragnoli P, Giaccardi M, Colella A, Porciani MC, Di Biase L, Padeletti L, Abbate R, Gensini GF. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2007;13;3:207-10.
77. Francia P, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin. *Eur J Heart Fail* 2007;9;3:396-

9. Abstract.
78. Iyengar S, Haas G, Lamba C, Orsinelli DA, Babu GJ, Ferkerich AK, Yamokoski L, Peirasamy M, Abraham WT. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial gene expression in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;13;4:304-311. Abstract.
79. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, Goethals M, de Bruyne B, Wijns W, Geelen P, Verstreken S, Wellens F, Bartunek J. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008;51;2:129-36. Abstract.
80. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, Fleury E, Stettler C, Shah D, Righetti A. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace* 2008;10;3:374-8.
81. Bristow MR. Cardiac resynchronization therapy and adrenergic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2590-H2591.
82. Sacon LA, DeMarco T, Chatterjee K, et al. The magnitude of sympathetic activation in advanced heart failure is altered with chronic biventricular pacing (Abstract 499). *PACE* 1998;21:914.
83. Glick A, Michowitz Y, Keren G, George J. Neurohormonal and inflammatory markers as predictors of short-term outcome in patients with heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Isr Med Assoc J* 2006;8;6:391-5.
84. Boriani G, Regoli F, Saporito D, Martignani C, Toselli T, Biffi M, Francolini G, Diemberger I, Bacchi L, Rapezzi C, Ferrari R, Branzi A. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides* 2006;27;7:1776-86. Epub 2006 Apr 18. Abstract.
85. Landolina M, et al. Comparison of the effects of cardiac resynchronization therapy in patients with class II versus class III an IV heart failure (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol* 2007;100;6:1007-12.
86. Linde C, Gold M, Abraham WT, et al. Baseline characteristics of patients randomized in the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) Study. *Congest Heart Fail* 2008;14;2:66-74.
87. Beshai FJ, Drimm AR, Nagueh FS, Baker H J, Beau LS, Greenberg MS, Pires AL, Tchou JP, for the RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71.

Palabras clave: Biología celular - Insuficiencia cardíaca - Reclutamiento de miocitos - Sistema adrenérgico - Sistema neurohormonal - Terapia de resincronización cardíaca