- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.84 Tue, 17 Nov 2026, 02:28:55

Il rapporto E/A al Doppler transmitralico predice la risposta positiva alla terapia di resincronizzazione cardiaca

Matteo Iori, Gino Lolli, Alessandro Navazio, Nicola Bottoni, Fabio Quartieri, Oscar Gaddi, Carlo Menozzi

U.O. di Cardiologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

RIASSUNTO

Background. I pazienti con indicazione a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) presentano miglioramenti della classe funzionale, dei parametri ecocardiografici e della sopravvivenza in circa due terzi dei casi. Non esistono tuttavia elementi clinici o strumentali certi per identificare quelli che avranno una risposta positiva. Scopo dello studio è stato verificare l'efficacia della CRT e valutare il valore predittivo di vari parametri ecocardiografici.

Materiali e metodi. Tutti i pazienti sottoposti a CRT dal gennaio 2003 al dicembre 2007 presso il Centro Aritmologico di Reggio Emilia sono stati sottoposti a valutazione poliparametrica mediante ecocardiografia, valutazione clinica ed ECG prima dell'impianto. Dei 33 pazienti (25 maschi) impiantati, 24 (19 maschi) sono stati inclusi nell'analisi finale e rivalutati in modo poliparametrico tra maggio 2008 e giugno 2008. Dei 9 pazienti non inclusi nell'analisi finale, 4 sono deceduti, 1 è stato sottoposto a trapianto cardiaco e 4 sono andati persi al follow-up. L'età media al momento dell'impianto era 66.3 ± 5.9 anni, 6/24 pazienti presentavano un'eziologia ischemica, 23/24 avevano un back-up di defibrillazione e il follow-up medio era 29.2 ± 15.0 mesi. I pazienti sono stati considerati responsivi alla CRT se mostravano un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro, definito come una riduzione del diametro telediastolico (DTD) del 10% rispetto al basale.

Risultati. Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo ($p<0.05$) rispetto al basale di: DTD (76 ± 7 vs 64 ± 10 mm, p=0.00004), frazione di eiezione (21 ± 5 vs 37 ± 14%, p=0.00001), insufficienza mitralica (grading da 1 a 4; 2.8 ± 0.6 vs 2.3 ± 0.9, p=0.00998), durata del QRS (157 ± 25 vs 135 ± 23 ms, p=0.0036) e classe NYHA (2.6 ± 0.5 vs 2.1 ± 0.4, p=0.00006). Una tendenza verso il miglioramento si è osservata anche per il profilo di flusso al Doppler pulsato transmitralico (E/A) (p=0.088). Quindici/24 (63%) pazienti hanno soddisfatto i criteri di rimodellamento inverso e sono stati definiti come responsivi alla terapia. Considerando le caratteristiche basali dei pazienti responsivi rispetto a quelli non responsivi, frazione di eiezione, DTD, insufficienza mitralica, durata del QRS e classe NYHA non differivano e solo il rapporto E/A differiva in modo statisticamente significativo (p=0.01) con un minor grado di compromissione nei pazienti responsivi.

Conclusioni. Anche nella nostra esperienza circa due terzi dei pazienti risultano responsivi alla CRT ed i risultati positivi si mantengono nel tempo. I pazienti che presentano prima dell'impianto un profilo di riempimento transmitralico all'ecocardiogramma tipo "alterato rilasciamento" sono quelli che più probabilmente andranno incontro a rimodellamento inverso del ventricolo sinistro.

Parole chiave. Doppler transmitralico; Rapporto E/A; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

SUMMARY

Background. Two thirds of patients with an indication to cardiac resynchronization therapy (CRT) show an improvement in NYHA class, echocardiographic parameters and survival. However, specific clinical or technical parameters that identify responder patients remain to be established. The aim of this study was to assess the efficacy of CRT and to estimate the predictive value of specific echocardiographic parameters.

Methods. Twenty-four patients (19 male) were considered in the analysis (ischemic etiology in 6). The mean follow-up was 29.2 ± 15.0 months. Patients were classified as CRT responders if they showed an inverse left ventricular (LV) remodeling, defined as a 10% reduction in end-diastolic diameter (EDD) compared to baseline.

Results. Among 24 patients, 15 (63%) were found to be responders. By comparing responder with non-responder patients, the baseline values of echo parameters such as ejection fraction, LVEDD, mitral regurgitation, QRS duration and NYHA class were similar in both groups, whereas the E/A ratio was statistically different between groups (p=0.01), being less severe in responder patients.

Conclusions. Our experience confirms that approximately two thirds of patients are responder to CRT, and clinical improvement remains stable at long-term follow-up. Patients with a less severe E/A ratio are more likely to improve their clinical condition as shown by the reverse remodeling measured through the LVEDD.

Key words. Cardiac resynchronization therapy; E/A ratio, Transmitral Doppler.

Per la corrispondenza:
Dr. Matteo Iori
U.O. di Cardiologia
Arcispedale S. Maria Nuova
Viale Risorgimento, 80
42100 Reggio Emilia
e-mail: matteo.iori@asmn.re.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.84 Tue, 17 Nov 2026, 02:28:55

INTRODUZIONE

In pazienti con severa compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro [frazione di eiezione (FE) <35%], dissincronia intraventricolare all'ECG (QRS >120 ms), classe funzionale avanzata (NYHA III-IV) nonostante terapia farmacologica ottimizzata e ritmo sinusale, la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), con o senza back-up di defibrillazione, si è dimostrata in grado di aumentare la sopravvivenza e ridurre la morbilità per scompenso cardiaco[1,2]. L'esperienza clinica rivela come circa due terzi dei pazienti con le suddette caratteristiche sottoposti a CRT presentino miglioramenti della classe funzionale, dei parametri ecocardiografici e della mortalità[3], a scapito del restante terzo che risulta non responsivo. Non vi è ancora condivisione riguardo alla presenza di un parametro clinico o strumentale in grado di predire la risposta positiva alla CRT permettendo di identificare *a priori* i pazienti *responder*.

Obiettivo di questo studio retrospettivo, osservazionale, condotto in un singolo centro è la valutazione dell'efficacia della CRT nei pazienti ad essa candidati e l'eventuale identificazione di parametri in grado di predire la risposta positiva alla terapia elettrica.

MATERIALI E METODI

Da gennaio 2003 a dicembre 2007 presso il Laboratorio di Elettrofisiologia e Cardiostimolazione dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia sono stati sottoposti a CRT con back-up di defibrillazione o pacemaker 33 pazienti secondo le raccomandazioni[4] allora in atto; al momento del follow-up 4 pazienti erano deceduti, 1 paziente era stato sottoposto a trapianto cardiaco e 4 pazienti erano andati perduti; i restanti 24 pazienti costituiscono il campione dello studio.

Al momento dell'impianto e del follow-up i pazienti venivano sottoposti ad ECG a 12 derivazioni ed ecocardiografia transtoracica con determinazione del diametro telediastolico del ventricolo sinistro (DTD) in proiezione parasternale asse lungo, FE del ventricolo sinistro mediante il metodo di Simpson biplano, entità del rigurgito mitralico mediante valutazione del jet di rigurgito al *color-flow* Doppler transmitralico (rapporto E/A) mediante il campionamento del flusso transmitralico in proiezione apicale 4 camere; veniva inoltre eseguita una valutazione dello stato funzionale del paziente per la determinazione della classe NYHA.

L'entità dell'insufficienza mitralica veniva stabilita in modo qualitativo attribuendo successivamente un punteggio da 0 a 4 per i gradi rispettivamente: assente, minima, lieve, moderata, severa; ai diversi *pattern* del flusso transmitralico veniva attribuito un punteggio crescente da 0 a 3 per livelli progressivi di compromissione del profilo di riempimento diastolico (normale, alterato rilasciamento, pseudonormale, restrittivo).

In tutti i casi sono stati utilizzati modelli della ditta Medtronic (InSync III Protect, InSync III Marquis, InSync III Maximo); in un caso il catetere ventricolare sinistro è stato posizionato per via chirurgica mediante minitoracotomia (catetere epicardico) per difficoltà tecniche nel posizionamento per via endocardica.

Sono stati definiti *responder* i pazienti che presentavano un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro definito come riduzione del 10% del DTD rispetto al basale; successivamente si è valutato quale parametro (durata del QRS, classe NYHA, FE, DTD, Doppler transmitralico e insufficienza mitralica) fosse in grado di predire la risposta positiva alla CRT.

Analisi statistica

I dati sono espressi come media ± DS. I confronti per la significatività sono stati eseguiti con il test *t* di Student a due code per valori appaiati. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Caratteristiche della popolazione

L'età media della popolazione al momento dell'impianto era 66.3 ± 5.9 anni, era presente eziologia ischemica in 6/24 ed è stato utilizzato un back-up di defibrillazione in 21/24. Il follow-up medio è stato di 29.2 ± 15.0 mesi. Al momento dell'impianto, questi erano i valori medi: DTD 76 ± 7 mm, FE 21 ± 5%, rigurgito mitralico 2.8 ± 0.6, QRS 157 ± 25 ms, classe NYHA 2.6 ± 0.5, E/A 1.79 ± 0.93.

RISULTATI

La CRT ha determinato un miglioramento netto e statisticamente significativo dei parametri misurati, ad eccezione del rapporto E/A ($p=0.088$) (Tabella 1, Figura 1). Quindici/24 (63%) pazienti hanno soddisfatto i criteri di rimodellamento inverso per essere definiti *responder*.

L'analisi univariata dei parametri basali rivela come vi sia una differenza statisticamente significativa solo per il rapporto E/A con una minore compromissione del *pattern* transmitralico nei soggetti *responder* rispetto ai *non-responder* ($p=0.0118$); non significativa la differenza per gli altri parametri (Tabella 2, Figura 2).

DISCUSSIONE

A fronte delle certezze derivanti dai numerosi dati della letteratura scientifica sui benefici clinici forniti dalla

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.84 Tue, 17 Nov 2026, 02:28:55

Tabella 1. Parametri pre- e post-terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT).

Parametri	Pre-CRT	Post-CRT	p
FE (%)	21 ± 5	37 ± 14	0.00001
DTD (mm)	76 ± 7	64 ± 10	0.00004
QRS (ms)	157 ± 25	135 ± 23	0.0036
RM	2.8 ± 0.6	2.3 ± 0.9	0.00998
Classe NYHA	2.6 ± 0.5	2.1 ± 0.4	0.00006
Rapporto E/A	1.79 ± 0.93	1.46 ± 0.97	0.088

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; RM, rigurgito mitralico.

Tabella 2. Analisi univariata.

	Responder	Non-responder	p
FE (%)	22 ± 5	19 ± 4	0.1019
DTD (mm)	76 ± 9	76 ± 6	0.9194
QRS (ms)	156 ± 25	159 ± 27	0.7917
RM	2.6 ± 0.5	3.1 ± 0.8	0.1100
Classe NYHA	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.5	0.7569
Rapporto E/A	1.5 ± 0.798	2.5 ± 0.756	0.0118

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; RM, rigurgito mitralico.

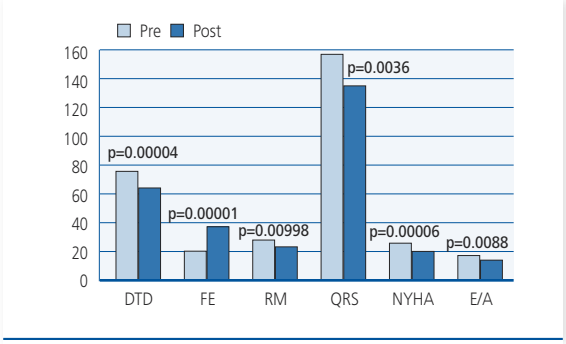

Figura 1. Risultati della terapia di resincronizzazione.
DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; RM, rigurgito mitralico.

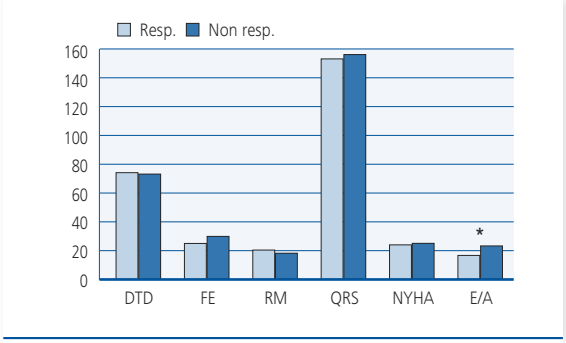

Figura 2. Confronto dati basali tra *responder* e *non-responder*.
DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; RM, rigurgito mitralico.
*p=0.01.

CRT[1-3,5-7] meno definito è come stabilire quali pazienti siano da considerare *responder* e quali *non-responder*. Mentre i parametri clinici, questionari sulla qualità della vita, test del cammino dei 6 min, classe NYHA, ecc., rispecchiano principalmente la sintomatologia del paziente e possono essere soggetti a effetto placebo, più oggettivi risultano i parametri ecocardiografici ed elettrocardiografici.

In un lavoro di Yu et al.[8] è stato dimostrato come il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro sia il più importante determinante in grado di predire la sopravvivenza e come i parametri clinici basali non differiscano tra i pazienti sopravvissuti e quelli deceduti; per la maggiore oggettività dei parametri ecocardiografici e per la correlazione tra sopravvivenza e rimodellamento inverso del ventricolo sinistro abbiamo definito come *responder* i pazienti che presentavano una riduzione di almeno il 10% del DTD rispetto al valore basale. Sulla base di tale presupposto anche nella nostra casistica circa i due terzi dei pazienti sottoposti alla CRT rispondono positivamente a questo tipo di terapia.

Poiché un terzo dei pazienti che presenta le caratteristiche per essere sottoposto a CRT in realtà non riceve dei benefici, negli ultimi anni sono stati numerosi i tentativi di migliorare la loro selezione. Pur presentando i *responder* una significativa riduzione della durata del QRS rispetto al basale[9], la variabilità individuale di tale risposta è tale da non permettere la definizione di un *cut-off* con sufficiente specificità e sensibilità; inoltre la durata del QRS basale non differisce tra *responder* e *non-responder*[10]. Grande risonanza ha avuto la ricerca della dissincronia ventricolare mediante ecocardiografia; infatti l'assenza di dissincronia intraventricolre in circa il 30% dei pazienti con indicazione alla CRT[11] sembrava poter spiegare la quota dei *non-responder*, mentre la presenza di tale dissincronia risultava la *conditio sine qua non* per una risposta positiva[12-14]. Anche la presenza di dissincronia interventricolare si è rilevata un importante predittore di risposta positiva alla CRT[15] e la contemporanea presenza di entrambi i tipi di dissincronia migliora ulteriormente la selezione del paziente[16]. I risultati positivi ottenuti dai singoli gruppi di ricerca sopra

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.84 Tue, 17 Nov 2026, 02:28:55

menzionati non sono però stati replicati nello studio PROSPECT[17] che ha evidenziato come la capacità delle diverse tecniche ecocardiografiche nel predire il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro sia estremamente variabile ponendo l'accento sull'eccessiva operatore-dipendenza delle stesse. I risultati dello studio PROSPECT sono stati mutuati nella raccomandazione[18] di non utilizzare la dissincronia intra/interventricolare come criterio di selezione per i pazienti candidati alla CRT.

Il raffreddamento degli iniziali entusiasmi legati al ruolo della dissincronia lascia spazio alla ricerca di parametri capaci di fornire una migliore selezione del paziente candidato alla CRT che risultino semplici, ripetibili e scarsamente *time-consuming*.

Seppur con i limiti di una casistica ridotta derivante dall'esperienza di un singolo centro e della natura retrospettiva del lavoro, abbiamo notato come tra i parametri che fanno parte dell'abituale valutazione eseguita nel paziente candidato alla CRT solo il profilo Doppler transmitralico sia in grado di predire la risposta a questo tipo di terapia con una prevalenza di un minor grado di compromissione (alterato rilasciamento) nei pazienti *responder* rispetto ai *non-responder* (pseudonormale/restrittivo). Il valore predittivo del rapporto E/A è stato evidenziato anche da Gradaus et al.[19] in una casistica più ampia: la presenza di un *pattern* restrittivo al Doppler transmitralico risultava predittivo di mancata risposta alla CRT.

Conclusioni

Nella selezione del paziente che maggiormente può beneficiare della CRT oltre ai parametri indicativi di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, risultano rivestire un ruolo importante ed emergente anche quelli che valutano la funzione diastolica. Lo studio del profilo di riempimento ventricolare sinistro mediante l'analisi Doppler del flusso transmitralico è facilmente eseguibile, altamente riproducibile e necessita di limitato dispendio di tempo soddisfacendo i requisiti che una metodica deve avere per il suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Pertanto, la valutazione della funzione diastolica mediante l'analisi del rapporto E/A potrebbe rientrare tra i criteri di selezione dei candidati alla CRT; infatti i pazienti con disfunzione sistolica ma con funzione diastolica ancora preservata o solo lievemente compromessa sono quelli che più verosimilmente otterranno un beneficio da tale strategia terapeutica. Studi prospettici, randomizzati e con ampia casistica sono auspicabili per confermare questa ipotesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bristow MR, Saxson LA, Boehmer L, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140-50.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.; 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.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.; MIRACLE Study Group (Multicentre Insync Randomized Clinical Evaluation). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845-53.
4. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007;28:2256-95.
5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873-80.
6. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003;42:1454-59.
7. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al.; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. Circulation 2004;110:2864-8.
8. Yu CM, Blekeer GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2005;112:1580-6.
9. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. Eur Heart J 2005;26:1094-100.
10. Molhoek SG, Van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, van Der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:308-13.
11. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:544-9.
12. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004;44:1834-40.
13. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2002;40:723-30.
14. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003;91:684-8.
15. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.84 Tue, 17 Nov 2026, 02:28:55

termediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. Eur J Heart Fail 2008;10:273-80.

16. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. Circulation 2004;109:978-83.
17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008;117: 2608-16.
18. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report of the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr 2008;21: 191-213.
19. Gradaus R, Stuckenborg V, Loher A, et al. Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. Heart 2008; 94:1026-31.