

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

Programa de doctorado: 3139 Medicina

Efecto de la estimulación multipunto del ventrículo izquierdo en la terapia de resincronización cardíaca sobre la asincronía y la contractilidad miocárdica.

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Pau Alonso Fernández

Dirigida por: Joaquín Osca Asensi

Tutor: Juan Sanchís Forés

València, 2018

A la meua familia

El cor, si pensés, s'aturaria.

Fernando Pessoa

Agraïments

Després de 3 anys de feina moltes persones han participat d'alguna manera en l'elaboració d'aquesta tesi. A totes elles voldria mostrar-los el meu agraïment.

En primer lloc vull agrair al meu director de tesi, Ximo, per confiar en mi des del primer moment per a dur a terme aquest projecte d'investigació, per compartir el seu coneixement i experiència i per saber transmetre sempre el seu ànim i suport.

No hauria sigut possible la realització d'aquest treball sense la col·laboració de tots els membres de la Unitat de Electrofisiologia de l'Hospital la Fe: auxiliars infermer, metges i zeladors, tots l'heu fet possible.

A Ana pel seu suport moral, estadístic i tècnic sempre que ha calgut i als residents del Servei de Cardiologia de l'Hospital la Fe per estar sempre disposats a ajudar-me.

Al Dr. Millet, a Santi i a Jaume per la seua inestimable ajuda amb les mesures dels electrocardiogrames.

A Ferran, per la seua inestimable ajuda.

Als meus amics per estar sempre al meu costat.

Als meus pares, per donar-me un suport incondicional i il·limitat.

A la meua nova família, Dídac, Fina i Rafa per estar sempre amb mi.

A la memòria dels que no hi són, però que mai se n'aniran del meu cor, en particular al Iaio, per fer-me estimar la ciència des de ben menut.

A Bruna, per fer-me la vida més feliç

A la meua Roseta, per il·luminar els meus matins.

Al meu Pepet, perquè et deixem un món al menys tan bonic com el que
ens trobarem.

ÍNDICE

Introducción	1
1. Insuficiencia cardíaca.....	3
1.1. Concepto	3
1.2. Etiología y epidemiología	4
1.3. Fisiopatología de la IC-FER. Concepto y cuantificación de la asincronía cardíaca	6
2. Tratamiento no farmacológico de la IC.....	10
2.1. Prevención de muerte súbita cardíaca mediante implante de DAI	10
2.2. La terapia de resincronización cardíaca (TRC).....	12
2.2.1. Bases fisiopatológicas de la TRC. Mecanismo de acción. 12	
2.2.2. Aspectos técnicos de la TRC	14
2.3. Estudios clínicos que avalan el uso de la TRC.....	17
2.3.1. La TRC en pacientes con clase funcional avanzada.....	17
2.3.2. La TRC en pacientes con IC ligera a moderada	27
2.4. Limitaciones de la TRC, el problema de la <i>no respuesta</i> a la TRC	39
2.5. Persistencia de la asincronía ventricular a pesar de la TRC. Opciones terapéuticas	45
Hipótesis	51
Objetivos	55
Objetivo Primario	57
Objetivos secundarios	58
Metodología	59
1. Diseño del estudio	61
2. Población de estudio	61

3. Implante del dispositivo	63
4. Protocolo de estudio	70
5. Evaluación ecocardiográfica hemodinámica.....	73
6. Evaluación ecocardiográfica de la asincronía ventricular	74
7. Análisis electrocardiográfico	79
8. Análisis estadístico.....	82
Resultados	85
1. Características generales de la muestra	87
1.1. Inclusión de pacientes	87
1.2. Características de los pacientes	88
2. Datos del implante del dispositivo de resincronización	94
3. Protocolo de estimulación ventricular.....	97
4. Estudio de los parámetros hemodinámicos mediante ecocardiograma	98
4.1. Parámetros hemodinámicos basales.....	99
4.2. Parámetros hemodinámicos del grupo convencional.....	99
4.3. Parámetros hemodinámicos del grupo multipunto.....	100
4.4. Comparación de los parámetros hemodinámicos e las distintas configuraciones de estimulación estudiadas	100
5. Estudio de la asincronía mediante ecocardiografía	106
5.1. Datos de asincronía basal.....	106
5.2. Comparación de datos de asincronía en los distintos grupos de estudio	109
5.3. Análisis de los pacientes con persistencia de asincronía ventricular. Búsqueda de predictores de asincronía intraventricular residual.....	112
6. Estudio de la correlación entre corrección de la asincronía y mejoría hemodinámica aguda.....	117
7. Estudio de los parámetros electrocardiográficos	120

7.1. Parámetros ECG de la despolarización	120
7.2. Parámetros ECG de la despolarización	121
Discusión	125
1. Diseño e inclusión de pacientes	127
2. Metodología	128
3. Estudio de los parámetros hemodinámicos mediante ecocardiografía.	129
4. Estudio de la asincronía mediante ecocardiografía. Correlación entre corrección de la asincronía y parámetros hemodinámicos.	130
5. Estudio de los parámetros electrocardiográficos de la despolarización y de la repolarización	133
6. Perspectivas de futuro	136
Limitaciones	137
Conclusiones	141
Bibliografía	145

Resumen

Introducción

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha demostrado ser capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, mala función ventricular izquierda y un QRS ensanchado. Desafortunadamente hasta un 20% de los pacientes no responden a esta terapia. Parte de los casos de no respuesta a la TRC son atribuibles a la corrección incompleta de la asincronía ventricular existente. Se ha postulado que la estimulación simultánea desde varios puntos del ventrículo izquierdo (VI) puede capturar una mayor masa miocárdica y reducir el tiempo de activación ventricular y, por tanto la asincronía.

Hipótesis.

La TRC realizada mediante estimulación multipunto del VI permite capturar una zona más amplia del VI y una mayor masa miocárdica, logrando de este modo una resincronización más eficaz y, como consecuencia de ésta, una mayor reducción de la asincronía ventricular y mejoría hemodinámica

Objetivos.

Objetivo primario: estudiar la respuesta hemodinámica aguda relacionada con la estimulación multipunto y compararla con la respuesta hemodinámica lograda con la estimulación biventricular convencional.

Objetivos secundarios:

- Analizar la corrección de la asincronía intraventricular lograda con la estimulación multipunto, medida mediante *strain* radial con *speckle-tracking*
- Identificar que parámetros se asocian con la persistencia de asincronía residual a pesar de la estimulación biventricular convencional.
- Estudiar la asociación entre los cambios hemodinámicos agudos y la corrección de la asincronía.
- Analizar el efecto de la estimulación multipunto sobre los parámetros electrocardiográficos que reflejan la despolarización así como la repolarización ventricular.

Metodología.

Se incluyeron pacientes consecutivos del área de referencia del H. La Fe a los que se les había implantado un dispositivo de resincronización con capacidad de realizar estimulación multipunto. La evaluación hemodinámica se realizó con ecocardiograma, utilizando como variables de estudio los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el gasto cardíaco (GC). El principal parámetro empleado para describir la asincronía fue la diferencia del tiempo hasta el pico de *strain* radial entre el septo y la pared posterior del VI (*S-P delay*). Se definió asincronía como un *S-P delay* >130 ms. Se calculó también

desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales y de los 12 segmentos basales y medios del VI. Inicialmente se registraron datos hemodinámicos basales; tras ello los pacientes fueron evaluados en dos configuraciones de estimulación: convencional (CONV), utilizando el vector óptimo del electrodo cuadrípolar y multipunto (MPP), utilizando los polos distal (D1) y proximal (P4) como cátodos de dos vectores de estimulación, para capturar la máxima masa miocárdica posible.

Los parámetros electrocardiográficos calculados fueron: anchura del QRS (QRSd), onda pseudodelta, tiempo de deflexión intrínsecoide (TDI), intervalo QT, intervalo QT corregido (QTc), Intervalo JT, dispersión del intervalo QT (QTd), dispersión del intervalo JT (JTd), intervalo T_{pico}-T_{final} (T_{pico-final}) y dispersión del intervalo T_{pico}-T_{final} (T_{pico-finald}).

Se realizó el cálculo del tamaño muestral para detectar diferencias en el gasto cardíaco (GC) entre los grupos de estimulación, obteniendo un tamaño muestral mínimo de 69 pacientes, teniendo en cuenta un 15% de pérdidas.

El análisis estadístico se realizó empleando SPSS Statistics 18^W (SPSS, Inc., Chicago, USA).

Los datos se compararon mediante test paramétricos apropiados en cada situación. La correlación se estudió con el test de la r de Pearson.

Finalmente, la búsqueda de predictores de asincronía se realizó con un modelo de regresión logística en el que se incluyeron las variables que se consideraron clínicamente relevantes así como aquellas que mostraron significación estadística en el análisis univariado.

Resultados.

El análisis final se realizó con 66 pacientes, todos con criterio de implante de TRC.

La estimulación multipunto logró un aumento significativo del GC con respecto a la estimulación biventricular convencional (4,47 l/min vs 3,97 l/min; $p=0,022$) así como de la FEVI (36,6 % vs 31,3 %; $p=0,02$). En consecuencia, se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con respuesta hemodinámica aguda con la estimulación multipunto al compararlo con la obtenida con la estimulación biventricular convencional (86,4 % vs 53%; $p=0,001$)

El principal parámetro de asincronía estudiado, *S-P delay*, mostró una mayor corrección con la estimulación multipunto en relación con la estimulación convencional (76,9 ms vs 6,4 ms; $p=0,001$). Tanto la estimulación biventricular convencional como la multipunto eran capaces de reducir de forma significativa la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI (*RS-SD6*) con respecto a la situación de base, sin que se hallaran diferencias significativas entre

ambos grupos de estimulación biventricular, CONV y MPP respectivamente ($62,6 \pm 5$ vs $49,7 \pm 5$ ms; $p=0,3$). Lo mismo sucedió con RS-SD12, que se redujo de forma significativa al emplear ambos tipos de estimulación biventricular, sin que existieran diferencias significativas entre ambos.

Se estudiaron de forma específica los pacientes con asincronía residual a pesar de una estimulación biventricular (convencional); el único predictor independiente de asincronía residual fue RS-SD12, con una *odds ratio* de 1,03 (IC95% 1,01-1,06; $p=0,009$).

Se estudió la relación existente entre el cambio en la asincronía ventricular y la respuesta hemodinámica aguda. Se obtuvo una correlación positiva y significativa ($r=0,6$; $p=0,001$) entre la reducción de *S-P delay* y el aumento del gasto cardíaco.

La estimulación biventricular logró reducir de forma significativa la duración total del complejo QRS. Además, la reducción lograda con el grupo MPP fue significativamente mayor que la lograda en el grupo CONV (152 Vs 162 ms; $p=0,02$). Tanto la estimulación biventricular convencional como la estimulación multipunto fueron capaces de acortar de forma significativa el intervalo QT y la duración $T_{\text{pico-final}}$ en relación a la situación basal. Además, la estimulación multipunto redujo significativamente la duración $T_{\text{pico-final}}$ comparada con la estimulación biventricular convencional (108 Vs 118 ms; $p=0,03$) (figura 18). Únicamente la

estimulación multipunto fue capaz de reducir de forma significativa la dispersión del intervalo JT y la dispersión de $T_{\text{pico-final}}$ con respecto a la situación basal.

Conclusiones.

La TRC con estimulación multipunto logró una mayor respuesta hemodinámica aguda.

La estimulación multipunto logró corregir la asincronía intraventricular en el 95,5% de los pacientes, frente al 70% logrado con la estimulación biventricular convencional.

Se estudiaron los predictores de persistencia de asincronía ventricular residual a pesar de la estimulación biventricular convencional, identificando la presencia de un mayor grado de asincronía basal medido por RS-SD12 como predictor independiente de asincronía residual.

Se encontró una correlación positiva y significativa entre la corrección de la asincronía y los cambios hemodinámicos agudos.

La estimulación multipunto se asoció con una reducción en la duración del complejo QRS así como con una disminución de los parámetros electrocardiográficos relativos a la repolarización ventricular.

Listado de Abreviaturas

TRC: terapia de resincronización cardíaca

CONV: estimulación biventricular convencional

MPP: estimulación biventricular multipunto

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GC: gasto cardíaco

IC: índice cardíaco

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



INTRODUCCIÓN

1. Insuficiencia cardíaca

1.1 Concepto y terminología.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome que se caracteriza por la incapacidad del corazón para suministrar la energía necesaria a los tejidos metabolizantes debido a una perfusión insuficiente de los mismos, todo ello a pesar de unas correctas presiones de llenado cardíacas (o exclusivamente mediante un aumento de las presiones de llenado)^{1,2}. Esta situación traduce una inadecuada funcionalidad cardíaca, ya sea por una mala función contráctil ventricular o bien por otras causas, como un problema en el llenado ventricular, arritmias, etc.

La IC clínicamente se manifiesta como un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas característicos (disnea, edema de miembros inferiores, ortopnea y fatigabilidad) y signos típicos (signos de crecimiento ventricular, aumento de la presión venosa central, crepitantes pulmonares y presencia de galope ventricular a la auscultación cardíaca)^{3,4}. Lo cierto es que la mayoría de los síntomas citados, y en menor medida los signos, presentan una capacidad limitada para el diagnóstico de la IC, con bajo valor predictivo positivo. Por este motivo habitualmente se hacen necesarias pruebas complementarias para llegar al diagnóstico de IC⁵.

Introducción

Históricamente la terminología empleada para describir la IC se ha basado en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal ($FEVI \geq 50\%$) o IC con FE preservada (IC-FEp)^{6,7} a aquellos con FEVI reducida ($FEVI < 40\%$) o IC con FE reducido (IC-FEr)^{8,9}. La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, comorbilidades y respuesta a los tratamientos¹⁰. En guías anteriores se reconocía la existencia de una zona gris entre la IC-FEr y la IC-FEc¹¹. Los pacientes con FEVI en la banda del 40-49% han sido recientemente definidos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm)¹².

1.2 Etiología y epidemiología

La etiología de la IC es diversa y varía dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. No existe acuerdo sobre un sistema único de clasificación de las causas de la IC y algunas de las categorías principales se superponen. Al menos la mitad de los pacientes presentan una IC-FEr cuya causa más frecuente (60-65% de los pacientes) es la enfermedad arterial coronaria, que acaba provocando la aparición de una miocardiopatía isquémica¹³⁻¹⁵. No obstante, las anomalías valvulares, pericárdicas, endocárdicas, del ritmo cardíaco y de la conducción también pueden causar IC, pudiendo coexistir varias de ellas en un mismo

paciente. La IC^{Fec} se trata de una entidad frecuente cuya prevalencia poblacional se sitúa entre el 1 y el 5%, suponiendo aproximadamente el 40% de los casos de IC¹⁶. Además la incidencia de la IC^{Fec} ha ido aumentando en los últimos años en relación con la IC^{Er} por lo que en los próximos años sería de esperar que fuera a entidad más frecuente.

La IC es un síndrome muy frecuente en nuestro medio; de hecho, aproximadamente un 1-2% de la población adulta de los países desarrollados presenta IC¹⁷. La prevalencia de la IC aumenta con la edad, de forma que en el grupo de pacientes mayores de 70 años está presente en más del 10% de la población¹³. Al estudiar los dos subgrupos principales de pacientes con IC se aprecia que ambos (IC-FEP e IC-FER) presentan un perfil epidemiológico diferente. La IC-FEP afecta con mayor frecuencia a pacientes de sexo femenino, obesos, hipertensos y de edad avanzada, desarrollando con mayor frecuencia fibrilación auricular. Por su parte, los pacientes con IC-FER, tienen más posibilidades de presentar enfermedad coronaria así como un tendencia a un peor pronóstico^{6,8,9}.

El pronóstico de la IC es, en la mayoría de casos, malo, con una mortalidad elevada a los 5 años del diagnóstico (por encima del 60-70% en las series históricas). Sin embargo, existen datos en la literatura reciente que sugieren una disminución de la morbi-mortalidad de los

Introducción

pacientes con IC. Esta mejoría probablemente está en relación con los avances producidos en el tratamiento farmacológico así como con la introducción del desfibrilador automático implantable (DAI) y de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y su generalización en la práctica clínica. De este modo, la mortalidad a 12 meses de los pacientes que han sido hospitalizados por clínica de IC se sitúa entre el 20 y el 40%, variando en función de las comorbilidades del paciente y, en mayor medida, de la edad^{18,19}.

Todo esto hace que la IC sea responsable, en los países occidentales, de aproximadamente un 1-2% del gasto sanitario principalmente en relación con el gran número de hospitalizaciones que causa y con lo prolongado de éstas²⁰. Los datos de los grandes registros nacionales, como los registros suecos, escocés y holandés muestran como durante los años 90 se alcanzó un pico en las hospitalizaciones por IC que ha ido disminuyendo durante la primera década del siglo XXI, tras la introducción de diversas terapias para la IC tanto farmacológicas como no farmacológicas^{19,21,22}.

1.3 Fisiopatología de la IC-FER. Concepto y cuantificación de la asincronía cardíaca.

El daño a los miocitos y a la matriz extracelular por una lesión miocárdica conlleva la aparición de cambios en el tamaño, la función y la forma de

ambos ventrículos, en un proceso continuo denominado remodelado ventricular. Estos cambios en la función cardíaca conllevan a la aparición de daño tisular que puede promover, a su vez, un mayor daño miocárdico⁸. Si estos cambios no son tratados o bien aparecen nuevas injurias miocárdicas (como un nuevo infarto de miocardio) el proceso de remodelado continúa, apareciendo respuestas sistémicas como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda²³. Entre las respuestas sistémicas es de especial relevancia la activación neurohumoral. Los dos sistemas neurohumorales clave activados en la IC son el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Además de causar lesiones miocárdicas adicionales, estas respuestas sistémicas afectan negativamente a la función de vasos sanguíneos, riñones, músculos, médula ósea, pulmones e hígado, creando un círculo vicioso que explica muchas manifestaciones de la IC como síndrome que resultan en la necesidad de hospitalización y muerte prematura de los pacientes^{2,24}. La actuación sobre estos dos procesos es clave en la terapia de la IC.

Al problema mecánico del remodelado ventricular y la escasa reserva miocárdica se le añaden, en estos pacientes, la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular, la pérdida de una contracción coordinada del VI y la pérdida de la sincronía intra e interventriculares. Estas circunstancias aparecen en presencia de fibrilación auricular (pérdida de

Introducción

contribución auricular) o bien en el contexto de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular e intra-ventricular, fundamentalmente bloqueo de rama izquierda del haz de his (BRIHH) y contribuyen a un aumento de la morbi-mortalidad de la IC^{25,26}. La asincronía cardíaca es un fenómeno multifactorial; por una parte, la prolongación del intervalo PR retrasa la contracción sistólica ventricular pudiendo aumentar la presión diastólica ventricular y, en caso de superar a la presión diastólica auricular, provocar la aparición de insuficiencia mitral diastólica, con aumento de las presiones de llenado del VI y disminución del gasto cardíaco²⁷.

La asincronía ventricular se define como la presencia de diferencias en los tiempos de activación de los diferentes segmentos miocárdicos, ya sea entre el ventrículo derecho (VD) y el VI (asincronía interventricular) o bien dentro del propio VI (asincronía intraventricular)²⁸. Se ha detectado la presencia de asincronía ventricular hasta en el 30% de los pacientes con ICFe. La asincronía ventricular afecta directamente a la contractilidad miocárdica, empeorando la mecánica de la contracción y provocando una disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco. De forma adicional, la presencia de asincronía puede generar o empeorar una IM funcional debido a la activación tardía de la pared infero-lateral del VI y a una mala función del músculo papilar²⁸.

El diagnóstico de asincronía puede establecerse mediante diversas técnicas ecocardiográficas, habiéndose empleado el modo M, eco 2D, doppler tisular, speckle-tracking y eco 3D²⁹⁻³¹. De éstas se han derivado un gran número de índices destinados a cuantificar la asincronía ventricular³² de entre los que destacan dos:

- Retraso en la activación entre el septo interventricular y la pared infero-lateral o posterior del VI (*S-P delay*), medido como la diferencia en el tiempo hasta la activación mecánica de un segmento respecto al otro. Para su cálculo se emplea el *strain radial* que puede calcularse con *doppler* tisular o bien con *speckle tracking*, destacando este último por su ángulo-independencia. El valor que tradicionalmente se ha considerado como punto de corte para definir la presencia de una asincronía intraventricular significativa es 130 ms³³. Además, reducciones de *S-P delay* logradas con la TRC hasta valores inferiores a 60-65 ms se han relacionado con una respuesta favorable a la TRC tanto de forma aguda como a medio plazo^{34,35}.
- La desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales y de los 12 segmentos basales y medios del VI (*RS-SD6* y *RS-SD12*). Para su cálculo, al igual que en el caso de *S-P delay*, se emplea el *strain* radial que puede calcularse con *doppler* tisular o bien con *speckle tracking*. Valores de RS-

SD12 por encima de 32 ms se ha mostrado que son capaces de predecir una respuesta favorable a la TRC³⁶.

2. Tratamiento no farmacológico de la IC

2.1 Prevención de muerte súbita cardíaca mediante implante de DAI

Como se ha comentado previamente, la IC-FER presenta una elevada mortalidad a pesar del tratamiento médico óptimo. Aproximadamente la mitad de las muertes acontecidas en estos pacientes, especialmente aquellos con síntomas más leves de IC, aparecen de forma brusca, en relación con arritmias ventriculares malignas. Por este motivo se considera que la prevención primaria de la muerte súbita cardíaca (MSC) es un objetivo importante en el manejo de la IC-FER³⁷.

La terapia con DAI ha demostrado que es capaz de reducir la mortalidad de pacientes supervivientes a una parada cardíaca, así como de aquellos que presentan arritmias ventriculares sostenidas sintomáticas. Por este motivo se considera indicado el implante de DAI en este tipo de pacientes con independencia de su función sistólica³⁸⁻⁴⁰.

La indicación del uso de DAI para la prevención primaria de MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda

grave se basa en dos grandes ensayos clínicos esenciales:

- El ensayo SCD-HeFT ⁴¹, que incluyó a 2.521 pacientes con IC-FER, en estadio funcional II-III de la *New York Heart Association* (NYHA), y diagnóstico de miocardiopatía dilatada (MCD) o miocardiopatía isquémica (MCI) con una fracción de eyección del VI (FEVI) < 35 %. Los pacientes no presentaban antecedentes de arritmias ventriculares y debían tomar un tratamiento médico óptimo. Se distribuyó a los pacientes de forma aleatoria a recibir placebo, amiodarona o implante de DAI. Con un seguimiento medio de 45 meses, el resultado mostró una reducción de la mortalidad del 23% para el grupo en el que se realizó implante de DAI, que resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,007$). El efecto de la amiodarona sobre la mortalidad fue neutro. Con los datos obtenidos durante el seguimiento se calculó un número necesario de pacientes tratados con DAI para prevenir una muerte (NNT) de 14.
- El ensayo MADIT II ⁴², que incluyó a 1232 pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) al menos 40 días antes y disfunción ventricular izquierda grave (FEVI < 30%) que estuvieran bajo tratamiento médico óptimo. Se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento convencional o DAI más tratamiento convencional. El grupo de DAI presentó una

Introducción

reducción relativa de muerte del 31 % que mostró significación estadística ($p = 0,016$).

2.2 La terapia de resincronización cardíaca (TRC)

2.2.1 Bases fisiopatológicas de la TRC. Mecanismo de acción

Como ya se ha comentado con anterioridad en los pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca existe, con frecuencia, un retraso en la activación eléctrica del VI en relación con la presencia de asincronía inter e intraventricular. Ésta ha mostrado tener un efecto deletéreo sobre la función ventricular, en particular sobre la FEVI, perjudicando la eficacia de la contracción cardíaca y reduciendo el volumen latido y la presión arterial sistólica ⁴³. Además, el funcionamiento del músculo papilar de manera descoordinada puede causar o agravar una insuficiencia mitral de carácter funcional preexistente. Todos éstos fenómenos contribuyen a la aparición de fenómenos de remodelado ventricular y a la progresión de los mismos ⁸.

La estimulación de ambos ventrículos, empleando un electrodo endocárdico en el ventrículo derecho (VD) y un electrodo sobre el VI con la finalidad de restaurar la sincronía ventricular, es la base de la terapia

de resincronización cardíaca (TRC). Los dos objetivos primarios de la TRC son la corrección del patrón de activación ventricular izquierdo y lograr un adecuado retraso entre la sístole auricular y ventricular, que permita un llenado ventricular adecuado. La activación del VI se produce, en ausencia de asincronía ventricular, en un periodo de tiempo de unos 40 ms; sin embargo la presencia de alteraciones de la conducción, como un bloqueo completo de rama izquierda (BCRIHH) alteran de forma significativa la secuencia de activación ventricular, generando zonas de activación precoz y otras de activación tardía ⁴⁴⁻⁴⁶. La consecuencia es una disminución neta de la función sistólica de un 20%, que se acompaña de un incremento en las presiones de llenado del VI ⁴⁷. Por su parte, un inadecuado retraso entre la sístole auricular y ventricular puede provocar una disminución del llenado ventricular así como la aparición o aumento de una insuficiencia mitral ⁴⁸.

La TRC, mediante la preexcitación de los segmentos despolarizados de forma tardía (pared lateral o infero-lateal del VI habitualmente) contribuye a restaurar la sincronía aurículo-ventricular, interventricular e intraventricular, con lo que mejora la función del VI, reduce la IM funcional y favorece el remodelado inverso del VI⁴⁹. Se han propuesto diversos mecanismos de acción de la TRC:

- Incremento del tiempo de llenado ventricular izquierdo: en

Introducción

presencia de un BCRIHH, la activación ventricular izquierda se retrasa mientras que la activación auricular no se modifica; esto provoca que el llenado ventricular pasivo y activo (correspondiente a la contracción auricular) se produzcan simultáneamente, con la consiguiente disminución del llenado del VI (precarga). La preexcitación del VI permite una contracción anticipada del mismo, aumentando el tiempo disponible para el llenado ventricular del siguiente ciclo cardíaco.

- Reducción del movimiento paradójico septal durante la sístole ventricular, que permite que todo el septo contribuya a la eyección durante la sístole.
- Reducción de la insuficiencia mitral mediante una activación precoz del músculo papilar anterolateral así como mediante la sincronía aurículo-ventricular.

El mecanismo dominante del beneficio logrado por la TRC probablemente varíe de un paciente a otro e, incluso en un mismo paciente, a lo largo de la evolución de la enfermedad.

2.2.2 Aspectos técnicos de la TRC

Para lograr una estimulación biventricular deben colocarse sendos cables

capaces de estimular y detectar la actividad eléctrica en ambos ventrículos. Habitualmente el aspecto más complejo desde el punto de vista técnico es la colocación del electrodo de estimulación ventricular izquierdo. El implante del electrodo puede realizarse mediante tres aproximaciones:

- Estimulación del VI a través de electrodo epicárdico de fijación activa, para cuya colocación se requiere de una intervención quirúrgica adicional, con anestesia general y toracotomía o toracosopia a través de la cual se accede al epicardio donde se fija el electrodo de estimulación del VI. La estimulación desde el epicardio presenta como limitación adicional el aumento de riesgo asociado al procedimiento de implante así como una tendencia a una mayor incidencia de complicaciones a medio plazo en algunas de las series publicadas⁵⁰. Sin embargo, en lo que respecta a la eficacia de la CRT los escasos datos disponibles no muestran diferencias con los obtenidos en la CRT convencional⁵¹.
- Estimulación epicárdica del VI a través de un electrodo colocado en el sistema venoso coronario. Esta aproximación es, con mucho, la más frecuente de las tres citadas. Para ello se canaliza el seno coronario y, una vez conocida la anatomía coronaria mediante una venografía, se introduce el electrodo en la vena

Introducción

diana. Se considera óptima para la TRC una vena que se localice en la cara lateral, evitando estimular el segmento apical del VI ya que la estimulación apical ha mostrado una peor evolución clínica ⁵². Además, la estimulación desde la vena coronaria elegida no debe capturar el nervio frénico o, al menos, debe tener un umbral de estimulación frénico elevado ya que la estimulación diafragmática por captura del nervio frénico produce un deterioro en la calidad de vida del paciente y obliga, en muchos casos, a interrumpir la estimulación ventricular izquierda ⁵³.

- Estimulación endocárdica del VI, mediante un electrodo de fijación activa en el endocardio del VI, en la pared lateral del mismo. Para ello se necesita acceder al VI a través de una punción transeptal (ya sea a través del septo interauricular o interventricular). Además, el hecho de colocar un cable endocárdico en cavidades izquierdas se asocia con la incidencia de eventos embólicos sistémicos por lo que se recomienda mantener tratamiento anticoagulante de forma indefinida en estos pacientes ^{54,55}.

2.3 Estudios clínicos que avalan el uso de la TRC

2.3.1 La TRC en pacientes con clase funcional avanzada

Las primeras referencias del uso clínico de un marcapasos biventricular se remontan a la última década del pasado siglo. Cazeau ⁵⁶ y Bakker ⁵⁷ describieron el uso de la estimulación biventricular en pequeñas series de pacientes con clínica de IC avanzada y presencia de un complejo QRS ensanchado. En estos primeros trabajos se reportó un incremento del gasto cardíaco así como una disminución de la presión capilar pulmonar, con aumento de la presión arterial y mejoría clínica de los pacientes. A estos trabajos iniciales de carácter descriptivo les siguieron los primeros estudios aleatorizados y prospectivos, con un diseño cruzado: el estudio PATH-CHF ^{58,59} y el estudio MUSTIC ⁶⁰. Éstos incluyeron pacientes con mala FEVI, QRS ancho e IC refractaria a tratamiento médico óptimo (en clase funcional III-IV de la NYHA). Ambos estudios obtuvieron unos resultados similares: la TRC se asoció con una mejoría hemodinámica aguda (incremento del gasto cardíaco de hasta un 28% y aumento de la presión arterial en un 15%) y con una mejoría clínica a medio plazo (mejoría de la clase funcional, de la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos y mejoría en el consumo máximo de oxígeno). Tras estos dos trabajos iniciales, cuya principal crítica sería el reducido tamaño muestral (menor de 100 pacientes en ambos casos), fueron

Introducción

publicados dos nuevos estudios prospectivos aleatorizados en los que se incluyó a un mayor número de pacientes. El ensayo MIRACLE⁶¹ y el estudio CONTAK-CD⁶² incluyeron a 453 y 222 pacientes respectivamente, manteniendo unos criterios de inclusión muy similares a los empleados en los estudios mencionados previamente (FEVI deprimida, QRS ancho e IC refractaria a tratamiento, en un estadio funcional avanzado). Los resultados en el estudio MIRACLE^{61,63} fueron superponibles a los obtenidos en trabajos previos, con una mejoría significativa en parámetros hemodinámicos (aumento de la FEVI) y clínicos tras 6 meses de seguimiento (aumento en la distancia recorrida en el test de la marcha, mejoría de la clase funcional y de los test de calidad de vida). Como hallazgo adicional, los pacientes del grupo aleatorizado a TRC mostraron una reducción significativa en la incidencia de hospitalizaciones por IC. Por su parte, el estudio CONTAK-CD⁶², mostró por primera vez que la TRC podía tener efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con IC avanzada. El estudio, con un diseño aleatorizado cruzado y un seguimiento a 6 meses (3 meses en cada uno de los brazos del tratamiento) mostró una tendencia a presentar una menor mortalidad en los pacientes aleatorizados a TRC (86 Vs 93%; p=0,18). Probablemente el estudio carecía de la suficiente potencia estadística para demostrar una disminución de la mortalidad debido al pequeño tamaño muestral así como al seguimiento poco

prolongado; sin embargo, fue el primer estudio en sugerir una posible reducción de la mortalidad con la TRC. El estudio CONTAK-CD, además, aportó información acerca del efecto de la TRC en pacientes con un bloqueo completo de rama derecha (BCRDHH). En un subestudio ⁶⁴ se apreció que los pacientes con BCRDHH (con un diámetro medio del QRS de 165 ms) no obtuvieron los beneficios clínicos mostrados en los estudios previos, existiendo únicamente una mejoría de la clase funcional similar a la obtenida en el grupo placebo, y sin diferencias en la tasa mortalidad.

Sobre la base de estos estudios, que demostraron mejoría clínica y una tendencia a la reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con TRC se diseñaron los 2 grandes ensayos que validaron el uso de la TRC, éstos fueron el ensayo COMPANION ⁶⁵ y el ensayo CARE-HF ^{66,67}.

El COMPANION ⁶⁵ fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, simple ciego y prospectivo en el que se incluyeron 1200 pacientes con clínica de IC avanzada (clase funcional III o IV de la NYHA), diagnóstico de miocardiopatía (dilatada o isquémica) y depresión grave de la función ventricular izquierda (FEVI < 35%). Además se requería la existencia de una alteración de la conducción intraventricular (expresada por un QRS > 120 ms) y un intervalo PR lo suficientemente prolongado como para que el porcentaje de estimulación del VI fuera elevado (PR > 150 ms).

Introducción

Los pacientes, una vez incluidos en el estudio, fueron aleatorizados a tres grupos (aleatorización 1:2:2): tratamiento médico óptimo, marcapasos resincronizador (TRC-P) y desfibrilador resincronizador (TRC-D). El objetivo primario del estudio fue un objetivo compuesto de hospitalización o muerte por cualquier causa, considerando también como hospitalización cualquier administración de drogas vasoactivas durante más de 4 horas, tanto en urgencias como a nivel ambulatorio. Como objetivos secundarios se marcaron: muerte por cualquier causa y muerte tras hospitalización. Todos los eventos debían ser adjudicados como tales por un comité que permanecía ciego al grupo de tratamiento aleatorizado. Finalmente, se realizó un análisis por intención de tratar teniendo en cuenta el tiempo hasta el primer evento. La mortalidad a 30 días fue superponible en los tres grupos, debido a la mortalidad relacionada con el implante de los dispositivos (0,5-0,8%). Como se ha indicado, se realizó un análisis por intención de tratar a pesar de que hubo un *crossover* elevado en el grupo de tratamiento médico óptimo (26%, versus un 6-7% en el grupo de TRC). Finalmente se analizaron 1020 eventos primarios por el comité, calculando una tasa de eventos a 12 meses del 68% para el grupo de tratamiento médico, 56% para el grupo TRC-P (*hazard ratio* 0,81; IC95% 0,68-0,95; $p=0,015$) y 56% para el grupo TRC-D (*hazard ratio* 0,80; IC95% 0,68-0,95; $p=0,011$). Así, tanto la TRC-P como la TRC-D lograron disminuir la tasa de reingreso y

mortalidad en el estudio consideradas de forma global. Sin embargo, al analizar de forma aislada la tasa de mortalidad a 12 meses, se apreció que el efecto protector de la TRC aislada (sin desfibrilador implantable) no alcanzaba la significación estadística (*hazard ratio* 0,76; IC95% 0,58-1,01; $p=0,06$) mientras que en los pacientes con TRC-D el efecto protector era claramente significativo (*hazard ratio* 0,64; IC95% 0,48-0,86; $p=0,004$). Todo ello debido probablemente a un tamaño muestral reducido, calculado para detectar el evento combinado de muerte u hospitalización, y a un seguimiento insuficiente. En lo que respecta a la tasa de hospitalización por causas cardiovasculares a 12 meses tanto la TRC-P como la TRC-D mostraron una reducción significativa del 34 al 40% con respecto al tratamiento médico óptimo. El análisis de subgrupos mostró un beneficio mayor de la TRC en aquellos pacientes con un QRS de mayor duración así como en aquellos pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada (MCD); de hecho, la reducción de la mortalidad los pacientes con miocardiopatía isquémica (MCI) no fue significativa al comparar los pacientes con TRC y los pacientes con tratamiento médico (*hazard ratio* 0,73; IC95% 0,53-1,04; $p=0,082$). El estudio COMPANION, por tanto, fue el primero en mostrar que la TRC comportaba una reducción en el objetivo compuesto de muerte y hospitalización por IC. La TRC-P se asoció fundamentalmente con una mejoría clínica y reducción de hospitalizaciones y la adición del

Introducción

desfibrilador permitió reducir de forma neta la mortalidad cardiovascular. La ausencia de reducción neta de la mortalidad del TRC-P, no obstante, debería ser tomada con cautela dado que el tamaño muestral no se calculó para este objetivo y, por tanto, es posible que el estudio carezca del poder estadístico suficiente para demostrar diferencias netas en mortalidad. El efecto sobre las hospitalizaciones se mantuvo constante independientemente de si el paciente era portador de un marcapasos o de un desfibrilador por lo que dicho efecto podría atribuirse a la propia TRC ⁶⁸. Análisis posteriores del estudio COMPANION ⁶⁹ identificaron de forma más precisa aquellos pacientes que obtenían mayor beneficio del tratamiento con un TRC y, en particular, con un TRC-D; estas características fueron: sexo femenino, QRS mayor de 160 ms, tratamiento con antagonistas de la aldosterona y clase funcional III de la NYHA.

El estudio CARE-HF ^{66,67} fue un ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. En él se incluyeron 813 pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento médico óptimo (404) o TRC-P (409). El hecho de que en el grupo tratamiento se implantara un marcapasos-TRC constituyó una de las principales novedades de este trabajo, diseñado para evaluar la capacidad de la TRC para disminuir la morbi-mortalidad, de forma que la mejoría en mortalidad no fuera atribuible al desfibrilador implantable. Se incluyeron pacientes con IC sintomática a pesar del tratamiento

médico (clase funcional III o IV de la NYHA), disfunción ventricular grave (FEVI < 35%) y un complejo QRS ancho, de al menos 150 ms o bien mayor de 120 ms pero con criterios ecocardiográficos de asincronía (tiempo pre-eyectivo aórtico > 140 ms, retraso interventricular > 40 ms y activación retrasada de la pared infero-lateral del VI). El objetivo primario del estudio fue un agregado de hospitalización o muerte por cualquier causa mientras que el principal objetivo secundario fue muerte por cualquier causa. Todos los eventos debían ser adjudicados por un comité que permanecía ciego en todo momento al grupo de tratamiento asignado. Durante un seguimiento medio de 29 meses la incidencia del objetivo primario fue significativamente menor en el grupo TRC (*hazard ratio* 0,63; IC95% 0,51-0,77; p=0,001). El objetivo secundario principal (muerte por cualquier causa) se redujo en un 36% en el grupo TRC (*hazard ratio* 0,64; IC95% 0,48-0,85; p=0,002), tratándose en un 87% de los casos de muertes por causa cardiovascular de las cuales un 32% en el grupo control y un 35% en el grupo TRC se produjeron de forma súbita. La TRC se asoció también con una mejoría significativa en la función sistólica, la clase funcional y en la percepción subjetiva de calidad de vida, como ya se había demostrado en trabajos precedentes.

El CARE-HF ⁶⁶ fue el primer trabajo en demostrar una reducción significativa de la mortalidad gracias a la TRC (figura 1), probablemente

Introducción

gracias a un seguimiento más prolongado que el del estudio COMPANION ⁶⁵.

Un subestudio del CARE-HF ⁷⁰ mostró que existían ciertas diferencias en la respuesta a la TRC en función de la etiología de la miocardiopatía. Así, en los pacientes con miocardiopatía isquémica (MCI), que partían de una CF más avanzada, mayores cifras de BNP y menor asincronía, existía una menor recuperación de la FEVI (8,5% en MCD frente a 4,53% en MCI; $p=0,006$) así como una tendencia de presentar menor beneficio en el objetivo primario del estudio (*hazard ratio* de 0,46 en MCD frente a HR de 0,71 en MCI; $p=0,06$). El efecto de la TRC sobre la mortalidad, sin embargo, fue superponible en ambos grupos, lo que sugiere que la recuperación de la FEVI no es la única causa para la disminución de la mortalidad en pacientes tratados con TRC. Probablemente la TRC permita una mejor perfusión tisular que, en ausencia de una escara necrótica, logre mejorar la FEVI en los pacientes con MCD; en la MCI la existencia de una cicatriz impediría la mejoría de la FEVI persistiendo un efecto de la TRC sobre el sustrato arrítmico que permite una reducción absoluta de la mortalidad de, al menos, la misma magnitud que en la MCD.

Con la información proporcionada por el CARE-HF y los estudios precedentes la indicación de la TRC en pacientes con IC avanzada quedó sentada para lograr una mejoría de la morbilidad y mortalidad^{61,65,71}.

En los pacientes con clínica de IC ligera-moderada (en CF I-II de la NYHA) no existía evidencia que justificase la indicación de implantar un TRC. Un análisis post-hoc de los datos del estudio CARE-HF⁷² analizó el efecto de la TRC sobre los pacientes con IC ligera-moderada. Para ello se realizó una reevaluación de la clase funcional NYHA de los pacientes al inicio del ensayo. Se concluyó que, de los pacientes incluidos en el grupo de CF III de la NYHA, 41 pacientes (5%) estaban en CF I y 132 pacientes (17%) en CF II en el momento de la aleatorización. En el grupo de pacientes con IC ligera-moderada se obtuvo una reducción del objetivo primario similar a la obtenida en los pacientes con IC avanzada (*hazard ratio* 0,69; IC95% 0,44-1,09) y una reducción de menor magnitud en el objetivo secundario principal, muerte por cualquier causa (*hazard ratio* 0,89; IC95% 0,51-1,56), ambas no significativas, probablemente en relación con la disminución del tamaño muestral. Con estos hallazgos se sugería que los pacientes con IC ligera-moderada podrían beneficiarse de la TRC, a falta de estudios diseñados específicamente para este fin.

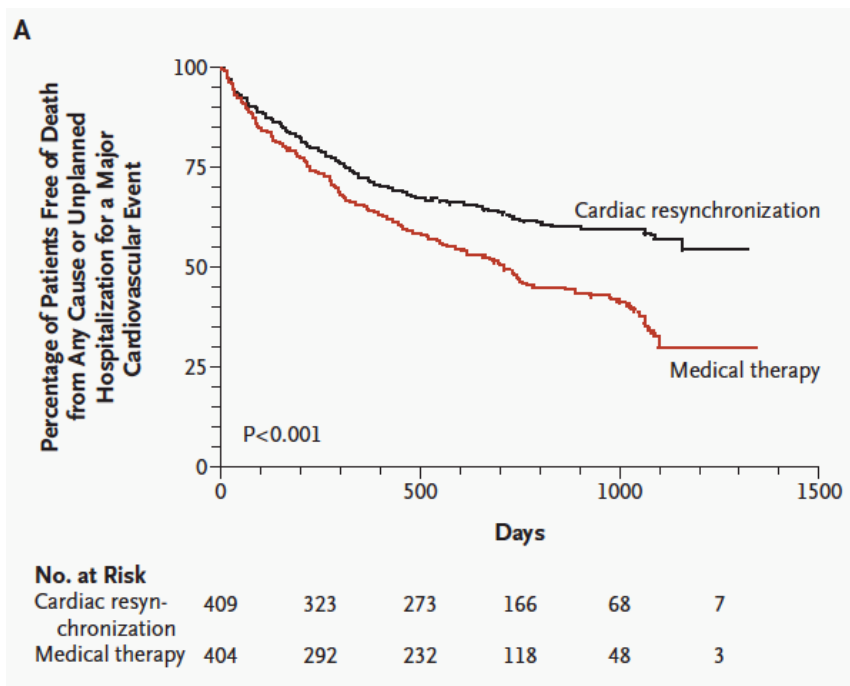


Figura 1: Mejoría de morbi-mortalidad lograda con la TRC en pacientes con CF avanzada (Cleland et al. N Engl J Med 2005;352:1539-49).

2.3.2 La TRC en pacientes con IC ligera a moderada

El estudio CARE HF ⁶⁶ y el estudio COMPANION ⁶⁵, así como prácticamente todos los estudios realizados con la TRC, habían mostrado a largo de los años una disminución importante de la morbi-mortalidad en comparación con la terapia médica óptima ^{58,60,61}. De hecho, en el estudio CARE-HF gran parte de los pacientes estaban en tratamiento con beta-bloqueantes, IECAS o ARA II y antagonistas de los receptores de la aldosterona, es decir, con los principales grupos terapéuticos que habían mostrado una mejoría en la supervivencia de los pacientes con IC. A pesar de los cambios terapéuticos, la TRC había sido capaz de mantener su beneficio en los pacientes con IC avanzada, existiendo amplia evidencia en favor de su uso. Quedaba determinar el beneficio que podía reportar la TRC en los pacientes con IC menos avanzada, en CF I o II de la NYHA; para averiguarlo se diseñaron y realizaron diversos estudios, de entre los que destacan tres grandes ensayos:

El estudio REVERSE ⁷³ fue un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego que incluyó pacientes de centros europeos y norteamericanos. Para su inclusión los pacientes debían presentar una QRS ensanchado (> 120 ms), una fracción de eyección del VI menor del 40% y no estar en un estadio funcional avanzado (CF I-II NYHA), excluyéndose pacientes en FA así como pacientes portadores o que requirieran un dispositivo de

Introducción

estimulación cardíaca.

Los 600 pacientes incluidos fueron aleatorizados a CRT on y CRT off (el dispositivo se implantó en todos ellos), realizando optimización del IAV con ecocardiograma. A continuación los pacientes fueron seguidos durante 12 meses (24 meses en la cohorte europea⁷⁴). Se valoró un objetivo primario compuesto de muerte u hospitalización por IC (referido como empeoramiento). A los 12 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario del estudio en el grupo de CRT al compararlo con el grupo control (CT off) (16% Vs 21%; $p=0,1$). Sí se apreció, sin embargo, un efecto de remodelado inverso en los pacientes del grupo de estudio (CRT on) al compararlos con el grupo control (Figura 2). De hecho, el estudio Reverse fue el primero en mostrar que la TRC en pacientes con IC ligera-moderada lograba un remodelado inverso ventricular, definido como una reducción en los volúmenes sistólicos y diastólicos del VI. Probablemente el efecto sobre el objetivo primario se vio limitado por un tamaño muestral reducido o bien por un seguimiento demasiado corto, ya que se incluyeron 600 pacientes seguidos durante 12 meses.

Los 270 pacientes del estudio Reverse incluidos en centros europeos fueron seguidos durante 24 meses manteniendo los mismos objetivos del estudio⁷⁴. Tras 24 meses de seguimiento la TRC redujo de forma

significativa el objetivo primario de empeoramiento (19% Vs 34%; $p=0,01$) así como el tiempo hasta la primera hospitalización y el remodelado inverso, ya demostrados en el seguimiento a 12 meses. La cohorte europea contaba con un menor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica, cosa que podría justificar parcialmente el resultado obtenido en este estudio. Así pues seguían haciendo falta trabajos aleatorizados que demostraran mejoría en eventos clínicos (morbi-mortalidad) en pacientes con IC leve. Para resolver este *gap* del conocimiento se diseñaron los dos estudios que presentamos a continuación, el estudio MADIT-CRT y el estudio RAFT.

El estudio MADIT-CRT ⁷⁵ fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que incluyó a 1820 pacientes. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de MCI si se encontraban CF I o II de la *NYHA* y de MCD en CF II de la *NYHA*, depresión grave de la FEVI (<30%), ritmo sinusal y un complejo QRS prolongado (> 130 ms). Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento (en una proporción 2:3): tratamiento médico óptimo + DAI o tratamiento médico óptimo + DAI-resincronizador (DAI-TRC), con los dispositivos programados en modo VVI/DDI y DDD a 40 lpm respectivamente. De esta forma, el MADIT-CRT, fue el primer gran ensayo que comparó el uso de un DAI de forma aislada con el uso de un DAI-TRC, y lo hizo de forma particular incluyendo a pacientes con IC ligera y moderada. Se asumió que, dadas

Introducción

las características de la población de estudio, aparecería una tasa de eventos baja durante el mismo. El ensayo se diseñó con un objetivo primario combinado de muerte o evento cardiovascular grave, similar a ensayos previos, de forma que un comité independiente, no conocedor del grupo de tratamiento, debía declarar el evento. Con un seguimiento a 12 meses el objetivo primario apareció en 185 (25,3%) de los pacientes portadores de DAI y en 187 (17,2%) de los pacientes portadores de DAI-TRC (*hazard ratio* 0,66; IC95% 0,52-0,84; $p=0,001$). De todos los eventos, 18 (2,5%) de los pacientes con DAI y 36 (3,3%) de los portadores de DAI-TRC murieron (*hazard ratio* 1,00; IC95% 0,69-1,44; $p=0,99$), de forma que el ensayo no mostró una reducción neta de la mortalidad pero sí de las hospitalizaciones por IC y del objetivo primario combinado. Los análisis de subgrupos mostraron que el beneficio de la TRC fue mayor en pacientes de sexo femenino (*hazard ratio* 0,37; IC95% 0,22-0,61) y en pacientes con una mayor duración del complejo QRS, tomando el punto de corte una duración de 150 ms (*hazard ratio* 0,48; IC95% 0,37-0,74). El ensayo fue detenido de forma prematura a los 12 meses al haberse encontrado diferencias significativas en el objetivo primario compuesto (Figura 3).

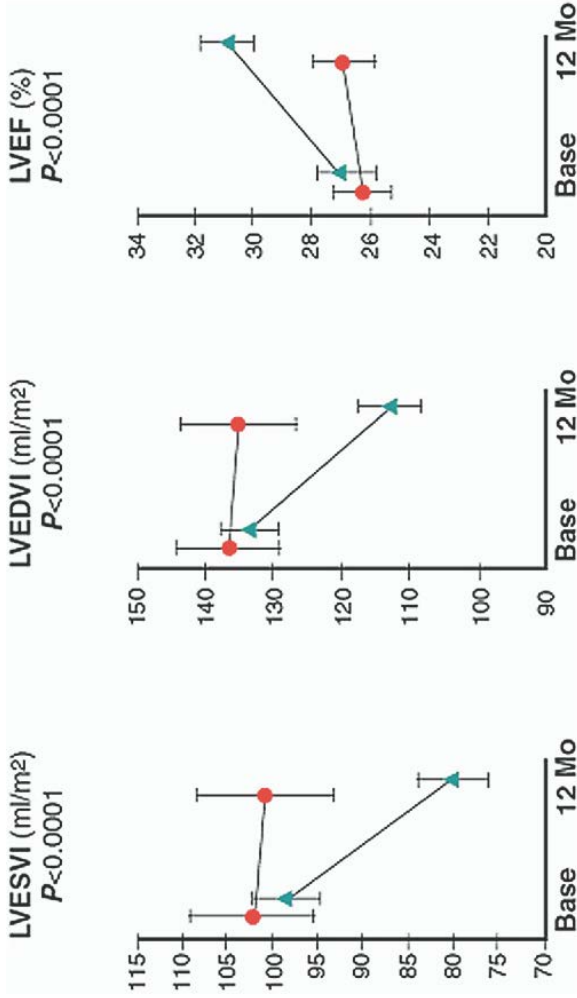


Figura 2: Remodelado inverso obtenido en pacientes con mala función ventricular izquierda, QRS ensanchado y CF I-II NYHA. Se aprecia una reducción significativa de los volúmenes del VI en el grupo aleatorizado a TRC (triángulos verdes) así como un incremento significativo de la FEVI, en un seguimiento de 12 meses. Linde et al.

Am Coll Cardiol 2008; 52:1834-43

Introducción

Además de en eventos clínicos a los 12 meses se apreció una reducción de los volúmenes sistólicos y diastólicos así como un aumento de la FEVI, todos ellos significativos, en el grupo de la TRC. Varios subestudios ahondaron en los factores de los que dependía una mayor respuesta a la TRC ⁷⁶⁻⁷⁹. Se analizó el efecto que el género del paciente tenía sobre la respuesta a la TRC ⁷⁶, apreciándose diferencias significativas en cuanto al objetivo primario y a los parámetros ecocardiográficos. De hecho, en los pacientes de sexo femenino el implante de un TRC-D logró una disminución significativa en la mortalidad, cosa que en los varones no sucedió. Las mujeres, como contrapartida, sufrieron un mayor número de eventos adversos (10,5% Vs 7,9%; $p=0,001$) de los que el más frecuente fue el neumotórax. Debe tenerse en cuenta, al analizar este estudio *post-Hoc*, que en el grupo de pacientes de sexo femenino la prevalencia de MCD y de BCRIHH era mayor, y que ambos factores se asociaron con una respuesta favorable a la TRC. Respecto a la morfología del QRS ⁷⁸ se demostró que únicamente los pacientes con un BCRIHH mostraban una reducción del objetivo primario compuesto con la TRC-D respecto al DAI (*hazard ratio* 0,47; $p<0,001$), siendo el efecto neutro en pacientes con alteración inespecífica de la conducción y en pacientes con un BCRDHH (*hazard ratio* 1,24; $p=0,254$). Se demostró también que los pacientes con BCRIHH mostraron mayor remodelado inverso ventricular izquierdo, con mayor

disminución de los volúmenes y un incremento mayor en la FEVI así como una menor incidencia de arritmias ventriculares en comparación con los pacientes sin BCRIHH.

También se estudió el efecto de la TRC en función del tipo de miocardiopatía subyacente ⁷⁷; el resultado fue neutro en términos del objetivo primario compuesto, sin embargo, se apreció un mayor remodelado inverso, con mejoría significativa de la FEVI a los 12 meses en los pacientes diagnosticados de miocardiopatía dilatada. Como es lógico, las conclusiones de estos estudios *post-hoc* del MADIT-CRT deben tomarse con cautela puesto que el estudio no se diseñó para estas comparaciones y, por tanto, los grupos pueden ser no comparables y las diferencias demostradas fruto del azar.

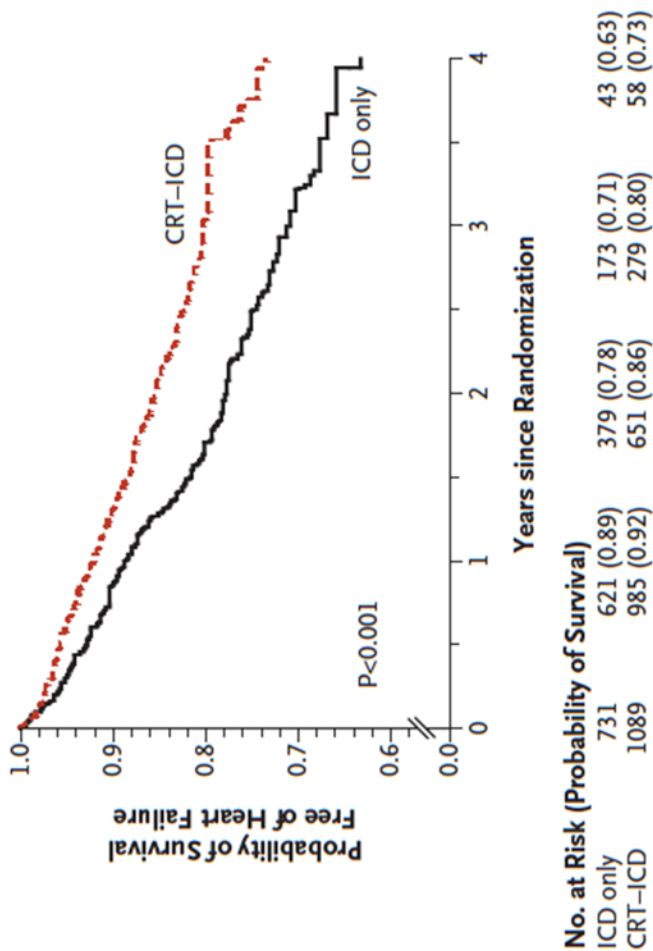


Figura 3: Efecto sobre la morbi-mortalidad de la TRC en pacientes con disfunción ventricular grave, QRS ensanchado e IC ligera y moderada. Los pacientes portadores de un DAI-TRC (línea roja) mostraron menor incidencia del *end-point* combinado que los portadores de un DAI (Moss et al. N Engl J Med 2009;361:1329-38).

El estudio RAFT ^{80,81} fue un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que incluyó a 1798 pacientes con IC en clase funcional II o III de la *NYHA*, FEVI severamente deprimida ($\leq 30\%$) y un complejo QRS prolongado (QRS intrínseco >120 ms o bien QRS estimulado >200 ms). La inclusión de pacientes en CF III de la *NYHA* se detuvo en Febrero de 2006 (en mitad del período de inclusión) una vez quedó demostrado el beneficio de la TRC aislada en los pacientes con IC avanzada. A partir de ese momento se incluyeron únicamente pacientes en CF II de la *NYHA*, de forma que el 80% de los pacientes incluidos en el ensayo estaba en CF II. Además, el ensayo incluyó a pacientes con fibrilación o flúter auricular y respuesta ventricular lenta o a los que se les fuera a realizar una ablación del nodo aurículo-ventricular. Por tanto, el ensayo RAFT fue el primer gran ensayo sobre la TRC en incluir pacientes con fibrilación auricular (FA) así como pacientes con un ritmo ventricular estimulado por marcapasos.

Los pacientes se aleatorizaron (proporción 1:1) a recibir un DAI o un DAI-TRC y fueron seguidos durante al menos 18 meses tras la aleatorización. El objetivo primario fue un objetivo compuesto de hospitalización por IC o muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular y hospitalización por IC. La aparición de eventos fue asignada por un comité independiente, desconocedor del grupo de tratamiento asignado.

Introducción

El grupo tratado con un DAI-TRC mostró una reducción significativa en la incidencia del objetivo primario con respecto al grupo al que se le había implantado un DAI (33,2% Vs 40,3%; $p < 0,001$), gracias a una reducción significativa tanto en el número de hospitalizaciones como en la mortalidad total y cardiovascular. Estos resultados se mantuvieron sin cambios incluso cuando se analizó de forma aislada a la cohorte de pacientes en CF II de la *NYHA* (1438 pacientes). Por lo tanto, el ensayo RAFT fue el primero en demostrar que la TRC asociada a un DAI disminuye la mortalidad en pacientes con clínica de IC ligera (CF II). Nuevamente, el análisis de subgrupos mostró un mayor beneficio en pacientes con un QRS más prolongado (>150 ms), en particular con BCRIHH.

Como se ha mencionado, el ensayo RAFT incluyó pacientes en FA o flúter auricular siempre que tuvieran una frecuencia cardíaca baja o fueran sometidos a ablación del nodo AV. Un subestudio⁸² analizó el efecto de la TRC en la cohorte de pacientes con FA. Se concluyó que el efecto de la TRC en esta población fue menor que en los pacientes en ritmo sinusal, logrado únicamente una reducción en las hospitalizaciones por IC, sin modificar la mortalidad (Figura 4). Al margen de tratarse de una población con más comorbilidades, los pacientes en FA presentaron en el estudio un bajo porcentaje de estimulación biventricular: el 34,3%

tuvo más del 95% de estimulación biventricular, el 47,1% entre el 90 y el 95% de estimulación biventricular y el 18,6% una estimulación biventricular inferior al 90%, recurriéndose únicamente en un paciente a la ablación del nodo AV para optimizar la TRC. Antes estos datos debemos ser cautos a la hora de analizar los resultados de este estudio post-Hoc puesto que es probable que los pacientes no estuvieran correctamente resincronizados.

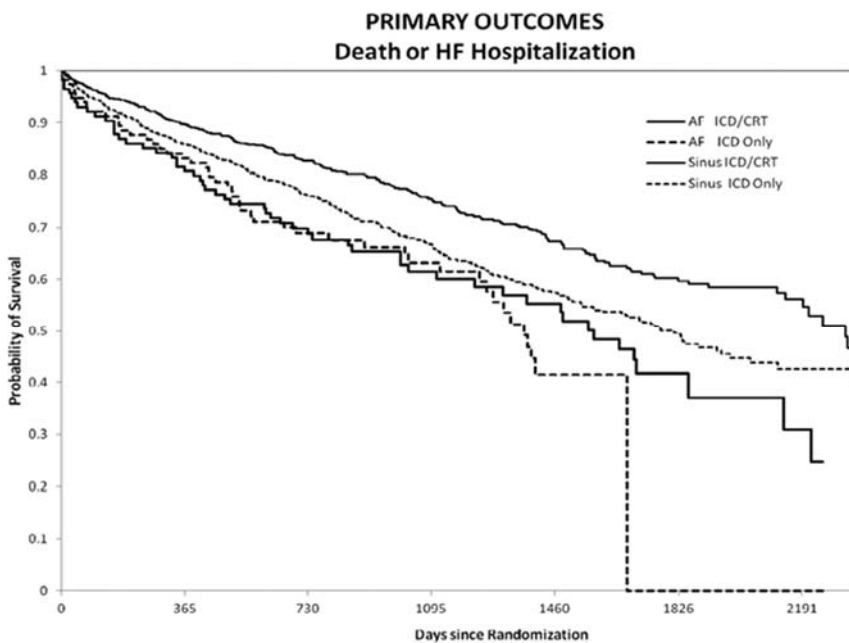


Figura 4: Resultados del sub-estudio del ensayo RAFT que analiza el papel de la TRC en pacientes que se encuentran en FA permanente. Los pacientes con FA muestran una peor evolución en comparación con aquellos que están en ritmo sinusal; sin embargo la adición de la TRC logra en los pacientes con FA permanente una mejoría de la morbilidad, sin lograr una reducción de la mortalidad (Healey et al. *Circ Heart Fail.* 2012;5:566-570).

2.4. Limitaciones de la TRC, el problema de la *no respuesta* a la TRC.

Como se ha indicado anteriormente la TRC es capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con IC de ligera a avanzada; desafortunadamente hasta un 30-40 % de los pacientes no responden clínicamente a esta terapia⁸³⁻⁸⁵, por lo que se les denomina *no respondedores*. Es evidente que la tasa de no respondedores a la terapia médica es superior a la que muestra la TRC, sin embargo la no respuesta a la TRC tiene implicaciones de las que la no respuesta al tratamiento farmacológico carece, como son el hecho de someter a un paciente al riesgo del implante (taponamiento, neumotórax, etc) y a la morbilidad del propio dispositivo (riesgo de infección, estimulación frénica, etc). La aparición de infecciones se relaciona además con el tiempo que el paciente porta el dispositivo por lo que se ve acrecentada por el implante de TRC en pacientes de menor gravedad y, por lo tanto, con una mayor supervivencia media. Por todo ello es de vital importancia estudiar el fenómeno de la no respuesta a la TRC y corregir todas aquellas causas que lo motivan.

En primer lugar es importante definir con precisión el concepto de respondedor a la TRC; la respuesta a una terapia supone que el paciente presente una mejoría clínica tras la aplicación de la misma. Sin embargo,

Introducción

la presencia de una mejoría clínica no tendría que implicar una mejoría pronóstica ante la pobre correlación entre respuesta clínica y eventos en la IC. Este fenómeno genera uno de los primeros conflictos a la hora de fijar el concepto de respondedor: la existencia de pacientes con escasa respuesta clínica a la terapia que muestran mejor evolución que algunos pacientes con excelente respuesta clínica. Otro de los conflictos a la hora de definir la respuesta a la TRC es el uso de un concepto binario de respuesta clínica, determinando si existe o no respuesta clínica, cuando probablemente el espectro de respuesta a la TRC varíe desde el empeoramiento, pasando por la ausencia de respuesta al beneficio ligero, moderado o importante. A estas limitaciones debemos añadirle el hecho de que la IC se muestre como una patología fluctuante, con exacerbaciones clínicas y fases de mejoría en las que la sintomatología puede mejorar de forma espontánea. Por último debemos tener en cuenta que hay una importante proporción de pacientes que van a recibir un dispositivo de resincronización que se encuentran paucisintomáticos (en clase funcional I o II de la *NYHA*) y en esta población demostrar una mejoría clínica es muy difícil. De hecho, entre los pacientes de los grandes estudios que evalúan la TRC en pacientes con IC ligera^{73,75}, la utilización de la TRC no se tradujo en una mejoría de la CF pero sí en una reducción significativa de los eventos clínicos. Si se consideraran criterios clínicos para la presencia de respuesta a la TRC todos estos

pacientes cuya mortalidad disminuye gracias a la TRC deberían, paradójicamente, ser considerados como no respondedores a la TRC. Debido a la inclusión en fases progresivamente precoces de la enfermedad los pacientes presentan una menor tasa de eventos adversos que nos permitan evaluar el grado de respuesta a la TRC, por este motivo cada vez se emplea más la presencia de remodelado inverso, entendido como una reducción en los volúmenes del VI, como un parámetro de respuesta a la TRC. De hecho, la presencia de remodelado inverso se ha asociado con una menor tasa de eventos graves en los pacientes portadores de un dispositivo de resincronización ⁸⁶, siendo considerado en la actualidad como un marcador subrogado de respuesta a la TRC.

El cálculo de los volúmenes del VI mediante ecocardiograma presenta ciertas limitaciones, entre las que destaca la variabilidad intra e inter-observador, que se sitúa entre el 5 y el 15%⁸³. Los valores empleados para determinar que existe remodelado inverso se sitúan entre el 10 y el 15% en los diferentes trabajos, aceptándose como punto de corte para definir respuesta ecocardiográfica a la TRC⁸⁷ una reducción del volumen telesistólico del VI mayor del 15%.

Existen múltiples causas para la ausencia de respuesta a la TRC, entre las que destacan cinco grupos fundamentales:

Introducción

- Selección inapropiada de candidatos para la TRC, fundamentalmente en presencia de un complejo QRS estrecho⁸⁸.
- Ubicación subóptima del electrodo de estimulación del VI, ya sea en una vena que no se sitúe en la pared lateral del VI o bien en un segmento demasiado apical del VI, a pesar de estar sobre la pared lateral del mismo⁸⁹.
- Programación subóptima del intervalo aurículo-ventricular (IAV), de forma que no se logre una correcta sincronización aurículo-ventricular .
- Bajo porcentaje de estimulación biventricular, en relación con arritmias o con programación incorrecta del IAV, o bien debido a la presencia de estimulación frénica, que obliga a reducir la energía de salida del electrodo del VI.
- Persistencia de la asincronía intraventricular a pesar de la TRC.

El problema de la no respuesta a la TRC es pues de carácter multifactorial, debiendo optimizarse las múltiples circunstancias relacionadas con él para su resolución.

La estrategia encaminada a evitar la no respuesta a la TRC podría dividirse en varias etapas⁸⁷ (Figura 5):

1. Correcta selección de candidatos, evitando los pacientes con QRS

estrecho, así como asumiendo que los pacientes sin BCRIHH van a presentar una peor respuesta a la TRC, al igual que los varones y los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica.

2. Optimización del implante, mediante una correcta selección de la vena objetivo (prioridad en la cara lateral, principalmente en segmentos no apicales del VI).

3. Optimización de la programación del dispositivo y del tratamiento médico del paciente, asegurando un porcentaje de estimulación biventricular elevado, con una correcta sincronía aurículo-ventricular.

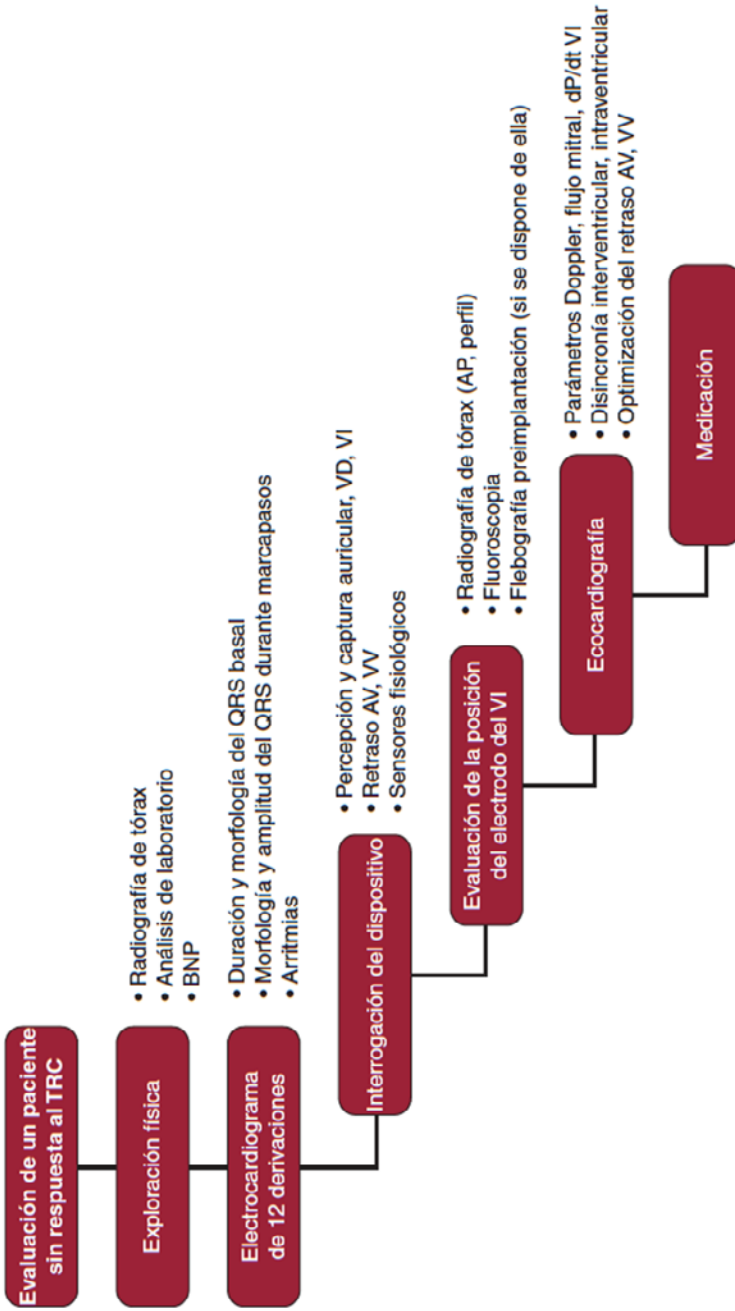


Figura 5: Algoritmo propuesto, para el manejo de los pacientes no respondedores a la TRC. A destacar el gran número de factores que influyen en la correcta respuesta a la TRC y que, por tanto, deben ser abordados por el médico responsable para optimizar la TRC (Kutyfa et al Rev Esp Cardiol. 2012;65(6):504-510)

2.5 Persistencia de la asincronía ventricular a pesar de la TRC. Opciones terapéuticas.

La realización de un protocolo similar al descrito puede reducir de forma notoria el porcentaje de pacientes no respondedores a la TRC; sin embargo, aquellos pacientes en los que la ausencia de respuesta a la TRC sea atribuible a una persistencia de la asincronía ventricular no logran cambiar su situación clínica, fracasando en ellos la TRC.

Durante los últimos años se han presentado diversas novedades tecnológicas encaminadas a mejorar los resultados obtenidos con la TRC. Una de ellas es la estimulación multisitio del VI, que pretende estimular el VI desde varios puntos de forma simultánea con el objetivo de capturar una mayor masa miocárdica. De este modo, la estimulación multisitio sería capaz de lograr una contracción ventricular más coordinada y, por lo tanto, de vencer de forma más eficaz la asincronía ventricular.

Existen dos métodos para lograr una estimulación multipunto en el VI:

1. **Estimulación desde dos venas coronarias**, empleando dos electrodos de estimulación para el VI que se conectan a un mismo generador. Esta técnica fue la primera descrita en el campo de la estimulación multisitio del VI⁹⁰. En estudios no aleatorizados⁹¹ ha mostrado ser capaz de producir una mejoría hemodinámica significativa medida como un incremento de la

Introducción

FEVI en comparación con la TRC convencional a los 3 meses del implante (25,6% Vs 34,5%; $p=0,001$). Además, en el único estudio aleatorizado publicado hasta la fecha, en el que se incluyó a 100 pacientes, la estimulación multisitio con dos electrodos en el VI fue capaz de aumentar de forma significativa la tasa de respuesta clínica a la TRC⁹². Recientemente se ha demostrado la capacidad de la estimulación multisitio para homogeneizar y acortar la repolarización ventricular, pudiendo relacionarse con una reducción en la incidencia de arritmias ventriculares en estos pacientes (*hazard ratio* 0,13; IC95% 0,029-0,610; $p=0,009$)⁹³.

Como principales limitaciones están las inherentes al propio implante, ya que se requiere que el paciente tenga al menos dos venas coronarias válidas para la estimulación del VI y que el operador coloque sendos electrodos en cada una de ellas. Esto conlleva una mayor duración del procedimiento así como una mayor dosis de radiación empleada y un mayor uso de contraste yodado, con los riesgos que esto conlleva para operador y paciente respectivamente⁹⁴. La tasa de éxito de implante de ambas sondas varía de forma notoria en las diversas series publicadas, fluctuando entre el 47 y el 91%, lo que indica que se trata de una técnica con un elevado grado de operador-dependencia^{94,95}. Se ha descrito también una mayor tasa de complicaciones durante el implante, en particular de disección del seno coronario⁹³. Además de la morbilidad asociada al implante de un electrodo adicional también debería considerarse la relacionada con el propio

electrodo durante su seguimiento, destacando la posible dislocación del electrodo así como la presencia de estimulación del nervio frénico, agravada por el hecho de que no existen generadores con conexión individualizada para ambos electrodos del VI, por lo que la salida debe ser la misma para ambos. En algunos trabajos se ha detectado una tendencia a presentar mayor tasa de dislocación así como de estimulación frénica en los pacientes con estimulación multisitio⁹⁶; sin embargo, el único trabajo que valoró específicamente las complicaciones relacionadas con el implante y la posterior evolución de los electrodos no mostró una tasa menor de éxito en los pacientes con estimulación multisitio (91% Vs 96% en el grupo convencional, p=ns) ni un incremento significativo en las complicaciones agudas o evolutivas por el hecho de implantar dos electrodos en el VI⁹².

2. Estimulación multipunto desde una única vena coronaria, empleando para ello un electrodo cuadripolar ventricular izquierdo y un generador con capacidad de estimular de forma simultánea desde dos puntos del electrodo, generando así dos vectores distintos. Esta técnica ha aparecido de forma más reciente, mostrando una tasa de éxito inicial durante el implante superior al 95%, con una estabilidad del electrodo a medio plazo al menos similar a la de los electrodos convencionales⁹⁷. Además, el hecho de poder emplear cuatro polos de estimulación separados por hasta 47 mm permite manejar circunstancias adversas como la estimulación frénica sin necesidad de recurrir a una nueva intervención quirúrgica⁹⁸. Los beneficios del

Introducción

electrodo cuadripolar sobre un electrodo bipolar convencional han quedado demostrados en trabajos recientes^{99,100}. De forma adicional, en combinación con un generador compatible, los electrodos cuadripolares pueden emplearse para estimular de forma simultánea varios segmentos del VI, mediante dos vectores de estimulación que utilizan como cátodo un polo diferente del electrodo ventricular izquierdo. La principal limitación de esta técnica es que únicamente se realiza estimulación desde una única vena coronaria, estimulando desde diferentes segmentos por lo que cobra especial importancia la correcta selección de la vena objetivo en el momento el implante. Recientemente se compararon ambas estrategias de estimulación multisitio del VI¹⁰¹, obteniéndose una mejoría hemodinámica similar para ambas estrategias.

En varios trabajos preliminares (no aleatorizados y con pequeño número de pacientes) se demostró la capacidad de la estimulación multipunto para mejorar los parámetros hemodinámicos agudos así como el grado de asincronía intraventricular¹⁰²⁻¹⁰⁵. Asimismo se ha demostrado la capacidad de la estimulación multipunto de mantener a medio plazo la mejoría hemodinámica aguda mostrada en los estudios iniciales¹⁰⁶. En un trabajo prospectivo aleatorizado publicado por Pappone et al¹⁰⁷ se demostró que existía una mayor tasa de pacientes respondedores a la TRC (definidos por criterios ecocardiográficos) al emplear la estimulación multipunto, comparándolo con la TRC convencional. La principal limitación de estos

trabajos es la presencia de tamaños muestrales reducidos, en los que no se realiza un cálculo formal del número de pacientes necesarios para observar diferencias entre los grupos de tratamiento.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



HIPÓTESIS

Hipótesis

La TRC realizada mediante estimulación multipunto del VI permite capturar una zona más amplia del VI y una mayor masa miocárdica, logrando de este modo una resincronización más eficaz y, como consecuencia de ésta, una mayor reducción de la asincronía ventricular y mejoría hemodinámica.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



OBJETIVOS

Objetivo primario

Estudiar la respuesta hemodinámica aguda relacionada con la estimulación multipunto desde el ventrículo izquierdo en la terapia de resincronización cardíaca y compararla con la respuesta hemodinámica lograda con la estimulación biventricular convencional.

Objetivos secundarios

- Analizar la corrección de la asincronía intraventricular lograda con la estimulación multipunto, medida mediante técnicas ecocardiográficas (*strain* radial con *speckle-tracking*).
- Identificar que parámetros se asocian con la persistencia de asincronía residual a pesar de la estimulación biventricular convencional.
- Estudiar la asociación entre los cambios hemodinámicos agudos y la corrección de la asincronía.
- Analizar el efecto de la estimulación multipunto sobre los parámetros electrocardiográficos que reflejan la despolarización así como la repolarización ventricular.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo y abierto . Se incluyeron pacientes consecutivos a los que se les realizó implante de un DAI-TRC con capacidad de realizar estimulación multipunto (Quadra Assura, St. JudeMedical, Inc., Sylmar,CA) entre febrero del 2014 y octubre del 2016 en la unidad de arritmias del H. La Fe de Valencia.

Población de estudio

Los pacientes se consideraron elegibles si cumplían todos los criterios de inclusión: (i) indicación para implante de DAI-TRC acorde a las guías de práctica clínica de la ESC¹⁰⁸, (ii) edad mayor de 18 años y (iii) ser capaces de dar consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios de exclusión: (i) expectativa de vida inferior a 12 meses, (ii) patología valvular pendiente de corrección quirúrgica, (iii) pacientes que hubieran presentado durante las 4 semanas previas un síndrome coronario agudo y/o revascularización percutánea o quirúrgica, y (iv) pacientes con sospecha de estar embarazadas.

Metodología

El protocolo fue aceptado por el comité ético del centro y los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Las variables clínicas recopiladas de la población de estudio fueron las siguientes:

1. Edad del paciente, obtenida en años decimales.
2. Sexo, masculino o femenino.
3. Peso en Kg y talla en cm, con lo que se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso}/(\text{talla})^2$. Se definió obesidad como la presencia de un $IMC \geq 30$
4. Factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL) y tabaquismo.
5. Comorbilidad, entre la que se incluyó la presencia de oclusión crónica al flujo aéreo (OCFA), de síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) y de insuficiencia renal (definida por un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min).

6. Tipo de miocardiopatía: miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía isquémica (MCI) o miocardiopatía valvular. Se definió como MCI cuando existía evidencia de enfermedad coronaria y/o de necrosis miocárdica objetivada por cardio-resonancia magnética.

7. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) estimada por ecocardiograma transtorácico (ETT) y clase funcional de la NYHA (CF).

8. Tratamiento médico en el momento de la inclusión en el estudio, incluyendo: tratamiento anticoagulante (acenocumarol, nuevos anticoagulantes o heparina de bajo peso molecular), tratamiento antiagregante, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), antagonistas de la aldosterona (AA), beta-bloqueantes, diuréticos del asa, estatinas y fármacos antiarrítmicos (amiodarona).

Implante del dispositivo

El implante fue realizado por electrofisiólogos con amplia experiencia en el implante de dispositivos de resincronización cardíaca. El dispositivo empleado fue el modelo Quadra Assura MP (St. Jude Medical, Sylmar, CA).

Metodología

El electrodo auricular empleado (Tendril STS, St Jude Medical), de fijación activa, se implantó a nivel de la orejuela de la aurícula derecha (Fig 6).

El electrodo de desfibrilación (Durata 7120Q, St Jude Medical) se ubicó en el ventrículo derecho (VD), quedando su ubicación a criterio del operador (Fig 7). Éstos, como primera aproximación, intentaron colocar el electrodo a nivel del septo interventricular, colocándolo a nivel del ápex del VD cuando el implante septal no fuera posible. Se consideraron como parámetros válidos al implante la una onda R mayor de 5 mV, un umbral de estimulación inferior a 1 V @ 0,5 ms y una impedancia entre 400 y 1500 ohmios.

El electrodo de estimulación del VI implantado fue el Quartet 1458Q, fabricado por St. Jude Medical. Se trata de un electrodo de 5 French (F) de diámetro que presenta cuatro polos de sensado y estimulación situados de forma equidistante en su porción distal. La distancia entre cada uno de los polos es fija, existiendo entre el primer y el último polo 47 mm de distancia (Fig 8). La nomenclatura empleada para referirnos a cada uno de los cuatro polos es la estándar: D1 o distal, M2 y M3 o mediales y P4 o proximal (Fig 7). Este cable de estimulación, en combinación con el generador adecuado (Quadra Assura MP, St Jude Medical) permite realizar estimulación desde dos puntos del VI, pudiendo seleccionar dos

vectores independientes para la estimulación biventricular (VI1 y VI2). Las combinaciones de vectores que pueden emplearse pasan por configuraciones bipolares desde los diversos polos del VI, utilizando como ánodo y cátodo uno de los polos del cable de VI, configuraciones pseudobipolares, utilizando como cátodo de estimulación uno de los cuatro polos del VI y como ánodo la bobina del VD, y configuraciones monopulares, utilizando como cátodo de estimulación uno de los cuatro polos del VI y como ánodo la carcasa del DAI-TRC. En general, siempre que fue posible se empleó la configuración pseudobipolar, usando como cátodo cada uno de los polos del cable cuadripolar y como ánodo la bobina del VD.



Figura 6: Electrodo de estimulación empleado como electrodo auricular (Tendril STS, St. Jude Medical). Obsérvese la fijación activa a nivel distal (retraída).



Figura 7: Electrodo de desfibrilación empleado en los pacientes del estudio (Durata 7120Q, St. Jude Medical). Obsérvese la fijación activa a nivel distal (retraída) así como la conexión tipo DF-4, en la que se integran las conexiones del electrodo ventricular así como de los coils de desfibrilación.

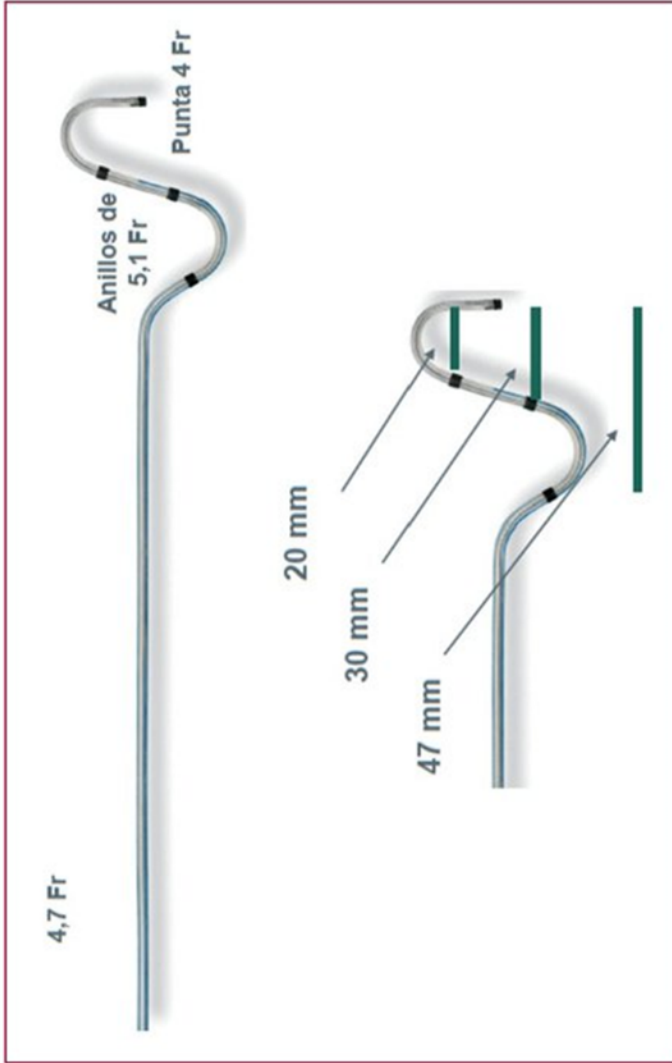


Figura 8: Electrodo cuadrípolar empleado para la estimulación multipunto en el estudio (Quartet 1458Q, St Jude Medical). Puede apreciarse la equidistancia entre cada uno de los cuatro polos, existiendo entre el polo distal (D1) y el proximal (P4) una distancia de 47 mm.

Metodología

El cable del VI se implantó siguiendo la técnica habitual diseñada *ad hoc*; para ello se canalizó el seno coronario mediante un catéter preformado, guiado por radioscopia y contraste yodado. Una vez canalizado el seno coronario se realizó una angiografía oclusiva (mediante catéter-balón) que permitió conocer la anatomía del árbol coronario venoso y, de este modo, seleccionar la vena objetivo. Se consideraron venas apropiadas para el implante del electrodo de VI aquellas que discurrieran por la cara lateral del VI (postero-laterales, laterales y antero-laterales) y que alcanzaran, al menos, segmentos medios ventriculares. Una vez seleccionada la vena objetivo, se intentó introducir en la misma una guía de 0,018 mm guiados nuevamente por radioscopia para, posteriormente, introducir sobre la guía el electrodo de estimulación mediante maniobras de *pull and back*. En caso de no lograr acceder a la vena objetivo con la guía de 0,018 mm se empleó un catéter sub-selector con curva preformada (habitualmente de 90°) con la finalidad de canalizar de forma selectiva la vena y, a través del catéter, poder introducir la guía y el electrodo. Una vez colocado el electrodo del VI se comprobó que los parámetros de estimulación fueran correctos, para lo que debían cumplir dos características: ausencia de estimulación frénica o un umbral de estimulación frénica mayor de 4 V @ 0,5 ms con el vector seleccionado y umbral de estimulación ventricular adecuado, considerado como un umbral menor de 2 V @ 0,5 ms. Se testaron los diferentes vectores

posibles priorizando la configuración pseudobipolar (utilizando como cátodo de estimulación uno de los cuatro polos del VI y como ánodo la bobina del VD), Para que la ubicación del electrodo ventricular izquierda fuera aceptable debía haber al menor dos vectores válidos de estimulación, empleando uno de los dos polos proximales (M3 o P4) y uno de los dos distales (D1 o M2) en cada uno de ellos, de modo que fuera posible utilizar dos vectores de forma simultánea y que éstos estuvieran lo suficientemente alejados entre sí.

Finalmente se procedió a realizar la programación de la TRC convencional, es decir, desde un solo punto de estimulación del VI. Para ello se midió el tiempo de demora eléctrica desde el VD (sensado o estimulado, en función de si existía conducción aurículo-ventricular o no) hasta cada uno de los cuatro polos del VI eligiendo como cátodo de estimulación aquel cuyo tiempo de demora fuese mayor. Se consideraron válidos tiempos de demora mayores de 95 ms, en base a la literatura previa existente¹⁰⁹ y aquellos polos de estimulación que no estuvieran en segmentos apicales, ya que la literatura reciente ha relacionado la estimulación apical del VI con peor evolución tras la TRC⁵². Una vez detectado el polo óptimo del electrodo del VI se programó empleando éste como cátodo y la bobina del VI como ánodo cuando fue posible, en caso contrario se programó en modo bipolar, utilizando como ánodo otro de los polos del VI. Los intervalos aurículo-ventricular (IAV) fueron

Metodología

ajustados en cada paciente en base al ECG, con la finalidad de obtener un complejo QRS lo más estrecho posible.

Las variables recogidas del procedimiento fueron las siguientes:

- Duración de la técnica, dosis de radioscopia administrada y volumen de contraste empleado.
- Ubicación de electrodo auricular, ventricular derecho y ventricular izquierdo. Detección del electrodo ventricular derecho. Umbral de estimulación e impedancia auricular, ventricular derecho e izquierdo.
- Complicaciones inmediatas relacionadas con el implante (neumotórax, taponamiento cardíaco y muerte) y complicaciones tardías, durante los 30 días siguientes al implante (infección, dislocación de electrodo, estimulación frénica o hematoma en bolsa de implante de generador).

Protocolo del estudio

La evaluación hemodinámica y ecocardiográfica se realizó pasados tres meses desde el implante de cara a permitir la maduración de los electrodos así como a evitar las complicaciones relacionadas con el

implante que pudieran interferir en la determinación de la clase funcional y en la respuesta hemodinámica a la estimulación.

Todos los pacientes fueron evaluados en decúbito supino y en un ambiente tranquilo con la finalidad de evitar posibles estímulos adrenérgicos que pudieran modificar la respuesta hemodinámica. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo con un protocolo de estimulación que constaba de tres fases:

1º. Fase de estabilización.

Durante 5 minutos el dispositivo se programó en modo AAI/DDD/VVI con estimulación exclusivamente desde el VD (en función de si existía conducción aurículo-ventricular intrínseca o si, por el contrario, se requería estimulación ventricular), con la finalidad de emular las condiciones basales del paciente. La frecuencia de estimulación del dispositivo fue en todos los pacientes de 90 lpm ya que ésta es una frecuencia superior a la presentada por todos los pacientes. La finalidad de esta medida fue que la frecuencia cardíaca fuera la misma en todos los pacientes de forma que el cálculo del VL y del GC no se vieran influenciados por la duración de la diástole o por la frecuencia cardíaca.

2º. Fase de adquisición de parámetros basales.

Metodología

Concluidos los 5 minutos de estabilización se obtuvieron parámetros hemodinámicos e imágenes ecocardiográficas para estudio de asincronía. Se denominaron parámetros basales puesto que se obtuvieron en ausencia de estimulación biventricular, emulando las condiciones basales del pacientes previas al implante del TRC. Para ello se mantuvo el modo de estimulación programado durante la fase de estabilización.

3°. Fase de adquisición de parámetros hemodinámicos derivados de la TRC.

Se programó el dispositivo en modo DDD/VVI a 90 lpm con estimulación biventricular, de cara a comparar dos estrategias de estimulación biventricular: la estimulación convencional (CONV) y la estimulación multipunto (MPP).

En el grupo de estimulación convencional se seleccionó el vector óptimo, elegido en base a los criterios mencionados anteriormente (demora eléctrica hasta el polo de estimulación del VI, con estimulación del VI no apical y sin presencia de estimulación frénica), optimizando los intervalos aurículo-ventriculares (IAV) en base al complejo QRS.

En el grupo de estimulación multipunto (MPP) la programación se realizó siguiendo una aproximación anatómica, de forma que se emplearon el polo distal (D1) y el proximal (P4) como cátodos de estimulación y la

bobina del VD como ánodo de ambos vectores de estimulación, con la finalidad de capturar la mayor masa miocárdica posible. En caso de que alguno de los dos vectores no pudiera ser programado (por umbrales elevados o presencia de estimulación del nervio frénico) se empleó el polo adyacente del VI como cátodo de estimulación, siempre manteniendo la premisa de mantener la máxima distancia anatómica entre los polos utilizados como cátodos de estimulación. La demora entre ambos vectores del VI fue siempre la mínima posible programable, variando de 5 a 15 ms.

El orden en el que se programó cada uno de los modos de estimulación durante el protocolo de estimulación fue aleatorio, siguiendo una secuencia de aleatorización preestablecida, pasados 5 minutos en cada configuración se obtuvieron parámetros hemodinámicos e imágenes ecocardiográficas para el estudio de la asincronía ventricular. De esta forma cada paciente podía ser su propio control, permitiendo obtener una mayor cantidad información de una población reducida.

Evaluación ecocardiográfica hemodinámica.

Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por un solo operador, que permanecía ciego al modo de estimulación biventricular programado. Se empleó un ecógrafo IE33[®] (Philips medical solutions,

Metodología

Eindhoven, The Netherlands) equipado con un transductor S5.1. Los parámetros hemodinámicos calculados según las recomendaciones publicadas por la Sociedad Europea de Ecocardiografía¹¹⁰ fueron:

- Volumen latido (VL) y gasto cardíaco (GC), que se obtuvieron mediante la técnica de la integral tiempo-volumen (ITV) a nivel del tracto de salida del VI (TSVI). Se obtuvo también el gasto cardíaco indexado o índice cardíaco (IC), tras dividirlo por la superficie corporal. Se definió la presencia de una respuesta hemodinámica aguda a la estimulación biventricular (“respondedor agudo”) como un incremento del GC de al menos un 10% con respecto a las medidas basales¹¹¹.
- Volumen telediastólico y telesistólico del VI (VTDVI y VTSVI) y fracción de eyección del VI (FEVI), obtenidos mediante el método de Simpson.
- Parámetros de función diastólica, entre los que destacaban: onda e', onda E y tiempo de deceleración de la onda E.

Evaluación ecocardiográfica de la asincronía intraventricular.

La asincronía intraventricular del VI se estudió mediante *strain* radial, que fue obtenido con *speckle-tracking*. Para ello se obtuvieron planos

estándar a nivel paraesternal, concretamente un eje corto del VI a nivel de segmentos basales y otro en segmentos medios. Todas las imágenes fueron grabadas con una frecuencia > 40 Hz. Se adquirieron 3 ciclos cardíacos, comprobando siempre que la adquisición del electrocardiograma durante la ecografía fuera correcta, pues de lo contrario no se podría estimar la asincronía mediante *strain* radial. La imágenes fueron posteriormente procesadas (offline) con un software específico denominado QLAB[®] (Philips Medical Imaging, Eindhoven, Países Bajos). A partir de un *frame* telesistólico se trazó una línea que delimitaba el área de interés a nivel del borde endocárdico del VI, de forma que todo el miocardio del VI quedaba externo a la línea. A continuación, se trazó una segunda línea a nivel del epicardio del VI de forma que englobaba la masa miocárdica ventricular. Se tuvo especial cuidado en comprobar que todos los segmentos basales y medios fueran correctamente identificados e incluidos dentro del área de interés. Una vez delimitada el área de interés se procesaba la imagen de forma que se calculaba el *strain* de cada uno de los segmentos. Una vez confirmado el correcto seguimiento de cada uno de los segmentos de interés se procedía a analizar el resultado obtenido del *strain* radial de cara al estudio de la asincronía ventricular. Se obtuvieron 5 parámetros de interés:

- Tiempo hasta la activación del septo basal con respecto al ciclo cardíaco, medido como el tiempo (en ms) desde el inicio del

Metodología

complejo QRS hasta el pico de *strain* a nivel del septo basal y expresado como **Tseptal**.

- Tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral/posterior basal, medido como el tiempo (en ms) desde el inicio del complejo QRS hasta el pico de *strain* a nivel de la pared posterior basal y expresado como **Tpost**.
- Retraso en la activación entre el septo interventricular y la pared infero-lateral o posterior del VI (***S-P delay***), medido como la diferencia entre el tiempo hasta la activación mecánica de un segmento respecto al otro (Tpost-Tseptal). Este parámetro muestra la demora entre la activación de la pared septal y posterior del VI, mostrando propiamente el grado de asincronía intraventricular. En base a la literatura previa ³³ se consideró asincronía intraventricular izquierda significativa la presencia de valores de *S-P delay* mayores de 130 ms.
- La desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales y de los 12 segmentos basales y medios del VI (**RS-SD6** y **RS-SD12**, respectivamente).

Los parámetros RS-SD6 y RS-SD 12 nos dan información acerca de la homogeneidad de la contracción ventricular de una forma más global que *S-P delay* puesto que integran la información proveniente de 6 y 12 segmentos respectivamente. Aún así, el parámetro derivado de *strain*

radial más empleado hoy en día continúa siendo *S-P delay*, probablemente por su mayor sencillez y reproducibilidad (puesto que para obtener RS-SD12 se requiere un correcto seguimiento del *strain* de los 12 segmentos basales del VI). Por este motivo se emplearon ambos parámetros en el estudio, analizando también el cambio relativo en *S-P delay* en las diversas configuraciones de estimulación estudiadas.

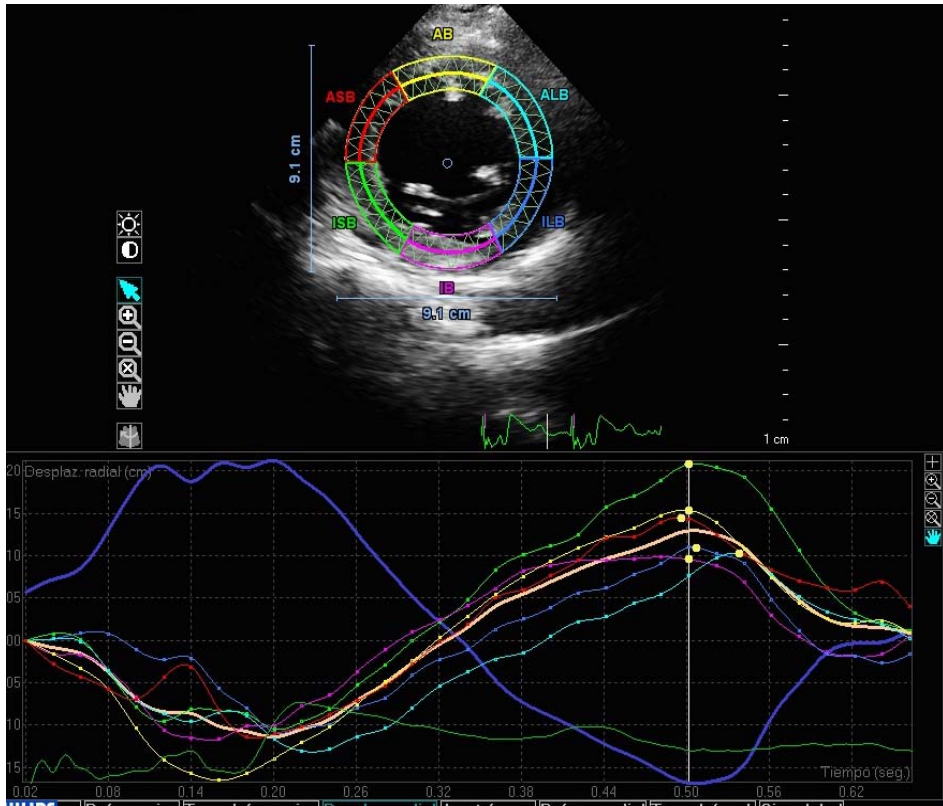


Figura 9: Ejemplo de los resultados obtenidos con el post-procesado offline de las imágenes ecocardiográficas. Se puede apreciar la representación gráfica de la deformidad (*strain*) de cada uno de los segmentos basales del ventrículo izquierdo a lo largo del tiempo, tomando como referencia el ECG de superficie (línea verde continua). Se aprecia el adecuado seguimiento de cada uno de los segmentos así como la contracción simultánea de los mismos tras la activación de la estimulación multipunto.

Análisis electrocardiográfico

Se obtuvieron electrocardiogramas de superficie (ECG) de 12 derivaciones con los electrodos en una posición estándar en las diferentes configuraciones de estimulación referidas en el protocolo de evaluación del estudio. Los ECG se obtuvieron mediante un sistema de adquisición y almacenaje digital (PageWriter TC70 cardiograph, Philips, Países Bajos) y se exportaron para su ulterior análisis en formato digital (.hml).

Para facilitar la realización de las medidas electrocardiográficas las señales fueron sometidas al siguiente procesado:

1º- Se minimizaron las oscilaciones de la línea base y el ruido de alta frecuencia por medio de un filtrado paso banda entre 0.25 y 70 Hz con filtro digital con respuesta tipo Butterworth. Para suprimir la interferencia de red se aplicará además un filtro Notch con frecuencia de corte 50 Hz.

2º- Se realizó a cabo una detección automática de los complejos QRS en cada una de las derivaciones con un algoritmo basado en la umbralización de la primera derivada y se refinaron los resultados utilizando el esquema de decisión multiderivación¹¹².

3º- A partir de las posiciones detectadas para los QRS se realizó un

Metodología

promediado coherente de todos los ciclos completos presentes en la señal, descartando aquellos ciclos cuya correlación con el patrón se encuentre por debajo de 0.7. De este modo se obtuvo un ciclo patrón para cada una de las derivaciones.

4°- El marcado de los puntos fiduciales se realizó de manera manual sobre estos patrones utilizando una interfaz gráfica de usuario desarrollada *ad-hoc*. Las medidas de los diferentes parámetros se obtuvieron a posteriori, de manera automática, a partir de dichas marcas.

Las variables calculadas fueron las siguientes:

- **Anchura del QRS (QRSd)** media de todas las derivaciones.
- **Onda pseudodelta:** intervalo desde activación ventricular más precoz al inicio de la deflexión rápida en cualquier derivación.
- **Tiempo de deflexión intrinsecoide (TDI):** intervalo desde la primera activación ventricular hasta el pico de la onda R en V2.
- **Intervalo R-S** en cada una de las derivaciones precordiales.
- **Índice de deflexión máxima (MDI):** cociente entre el TDI y la duración del QRS en cada una de las derivaciones.
- **Intervalo QT:** es el tiempo que transcurre desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T. Se expresó en ms. Para

su medición se usaron las derivaciones DII y V5.

- **Intervalo QT corregido (QTc)**, mediante la fórmula de Bazzet.
- **Intervalo JT**: es el tiempo que transcurre entre el final del complejo QRS hasta el final de la onda T (intervalo QT medio - duración media del complejo QRS). Se expresó en ms.
- **Dispersión del intervalo QT (QTd)**: constituye la diferencia de tiempo expresado en ms entre el intervalo QT más largo y el más corto de las 12 derivaciones del ECG.
- **Dispersión del intervalo JT (JTd)**: constituye la diferencia de tiempo expresado en ms entre el intervalo JT más largo y el más corto de las 12 derivaciones del ECG.
- **Tpico-Tfinal ($T_{\text{pico-final}}$)**: constituye el tiempo en ms que transcurre desde el pico de la onda T hasta el final de la misma. Para su medición se tuvieron en cuenta solamente las derivaciones precordiales.
- **Dispersión del intervalo Tpico-Tfinal ($T_{\text{pico-finald}}$)**: constituye la diferencia de tiempo expresada en ms entre el $T_{\text{pico-final}}$ más largo y el más corto en las derivaciones precordiales.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS Statistics 18^W (SPSS, Inc., Chicago, USA).

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró una potencia del 80% y un error alfa del 5%. En base a los datos publicados previamente por nuestro grupo¹¹³ se estimó un tamaño muestral de 69 pacientes para detectar diferencias de, al menos, 150 ml/min en el gasto cardíaco, teniendo en cuenta una pérdida esperada del 15% de los pacientes incluidos en el estudio (en su mayoría por mala calidad de las imágenes ecocardiográficas).

Se obtuvieron estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas continuas y categóricas. Para estudiar la variabilidad de los datos derivados del *strain rate* se seleccionaron 10 pacientes de forma aleatoria y se repitieron las medidas realizadas de forma enmascarada por el mismo operador y por un segundo operador, calculando el coeficiente kappa.

Las comparaciones entre variables continuas se realizaron utilizando el test de la T de Student mientras que las comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante el test de Chi cuadrado.

Para las comparaciones entre los tres grupos se utilizó un test ANOVA de medidas repetidas.

Para el estudio de la correlación existente entre los cambios hemodinámicos agudos y los cambios en la asincronía intraventricular estimada por *strain rate* se utilizó el test de Pearson.

Finalmente, se elaboró un modelo de regresión logística con la finalidad de identificar aquellos datos clínicos y parámetros electrocardiográficos o ecocardiográficos que pudieran predecir de forma independiente la incapacidad de la TRC convencional para corregir de forma aguda la asincronía intraventricular izquierda.

Se incluyó como variable dependiente la persistencia de asincronía ventricular a pesar de estimulación biventricular (definida como un *S-P delay* > 130 ms) y, como variables independientes del modelo de regresión, las variables que se consideraron clínicamente relevantes así como aquellas que mostraron significación estadística en el análisis univariado: edad, antecedentes de fibrilación auricular, tipo de miocardiopatía, conducción intraventricular, clase funcional basal, anchura basal del QRS y los parámetros basales de asincronía derivados del *strain rate*.

Metodología

Para la construcción del modelo se realizó un procedimiento de exclusión secuencial en el que se estimaron los posibles modelos con métodos de inclusión (FSTEP) y de exclusión (BSTEP) secuencial. Los p-valores de significación para la inclusión y la exclusión de las variables ($P_{\text{inclusión}}=0,05$ y $P_{\text{exclusión}}=0,10$) fueron los que presentan los procedimientos por defecto, con la prueba de razón de verosimilitud.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



RESULTADOS

1. Características generales de la muestra.

1.1. Inclusión de pacientes.

El periodo de inclusión de pacientes en el estudio comenzó en Febrero del año 2014 y concluyó en el mes de Octubre del año 2016. En estos 32 meses se realizaron en el Hospital La Fe 89 implantes de dispositivos de resincronización cardíaca que tuvieran la capacidad de realizar una estimulación multipunto. De todos ellos 8 casos no dieron su consentimiento para participar en el presente estudio por lo que no fueron incluidos. Un paciente declinó su participación en el estudio una vez incluido siendo excluido del mismo. El resto de pacientes (80) cumplían todos los criterios de inclusión del estudio y ninguno de los criterios de exclusión, por lo que fueron incluidos en el mismo. De estos pacientes, tres de ellos fueron excluidos al no poder realizar el protocolo de estimulación por sendos motivos: dislocación del electrodo del VI, implante no exitoso del electrodo del VI (se ubicó el electrodo en la vena interventricular anterior) y estimulación frénica que impedía la programación multipunto. Así pues, el análisis de los resultados se realizó con un total de 77 pacientes, superior al estimado durante el cálculo del tamaño muestral. De los pacientes finalmente incluidos 11 (14%) se excluyeron por mala calidad de las imágenes adquiridas durante el ecocardiograma en relación con un limitado acceso acústico.

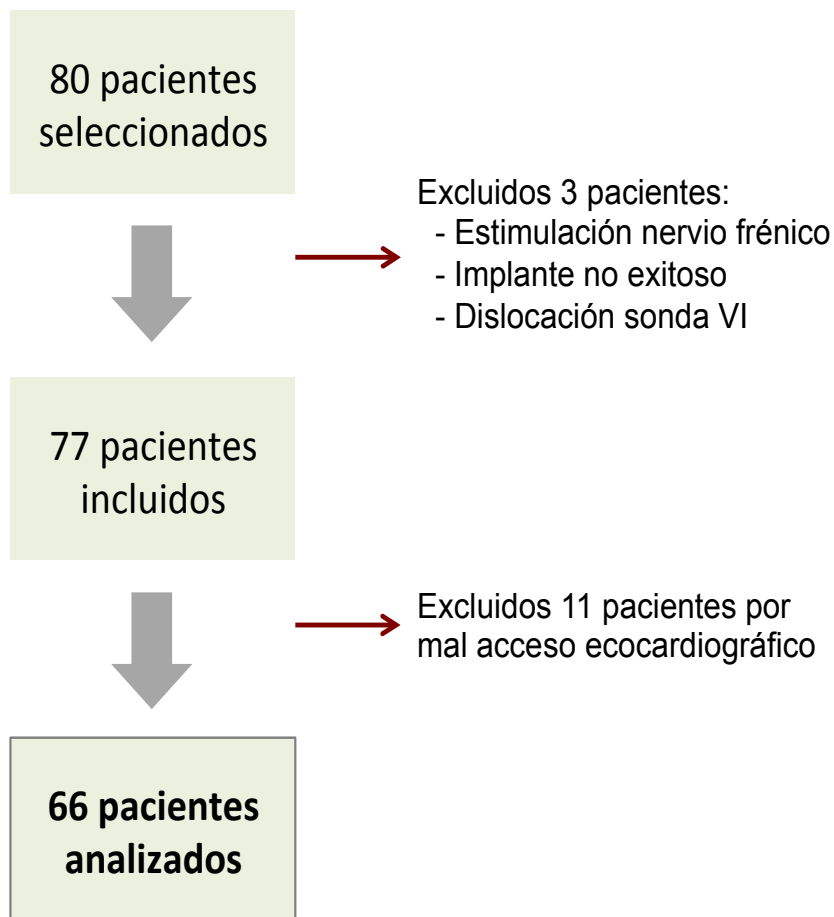


Figura 10. Diagrama que detalla la inclusión y las causas para la exclusión de los pacientes participantes en el estudio.

1.2. Características de los pacientes.

El análisis final se realizó con 66 pacientes, 14 mujeres (22%) y 52 hombres (78%). La edad media de los pacientes fue de $66 \pm 1,7$ años, con una talla

media de $167,9 \pm 1$ cm, un peso medio de 76 ± 1 kg y un índice de masa corporal (IMC) de $27 \pm 0,3$ kg/m².

Los factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra del estudio se detallan en la tabla 1, al igual que el tratamiento que recibían los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.

Resultados

Datos biométricos	
Peso (Kg)	76 ± 2
Altura (cm)	167,9 ± 6
SC (m ²)	1,86 ± 0,02
FRCV	
Hipertensión n (%)	45 (68)
Dislipemia n (%)	42 (64)
Diabetes Mellitus n (%)	40 (60)
Tabaquismo n (%)	31 (47)
Tratamiento	
Anticoagulación n (%)	36 (55)
Antiagregación n (%)	24 (36)
Beta-bloqueantes n (%)	53 (80)
IECA/ARA II n (%)	49 (74)
AA n (%)	40 (60)
Diuréticos del asa n (%)	56 (85)
Estatinas n (%)	44 (66)
Amiodarona n (%)	14 (21)

SC: superficie corporal. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II. IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. AA: antagonistas de la aldosterona.

Tabla 1: características clínicas de la muestra de estudio.

En cuanto a la etiología que motivó el implante del dispositivo de resincronización la más frecuente fue la miocardiopatía isquémica (47 pacientes, 61%), seguida de la miocardiopatía dilatada (28 pacientes, 36%). El resto de etiologías se encuentran resumidas en la figura 11.

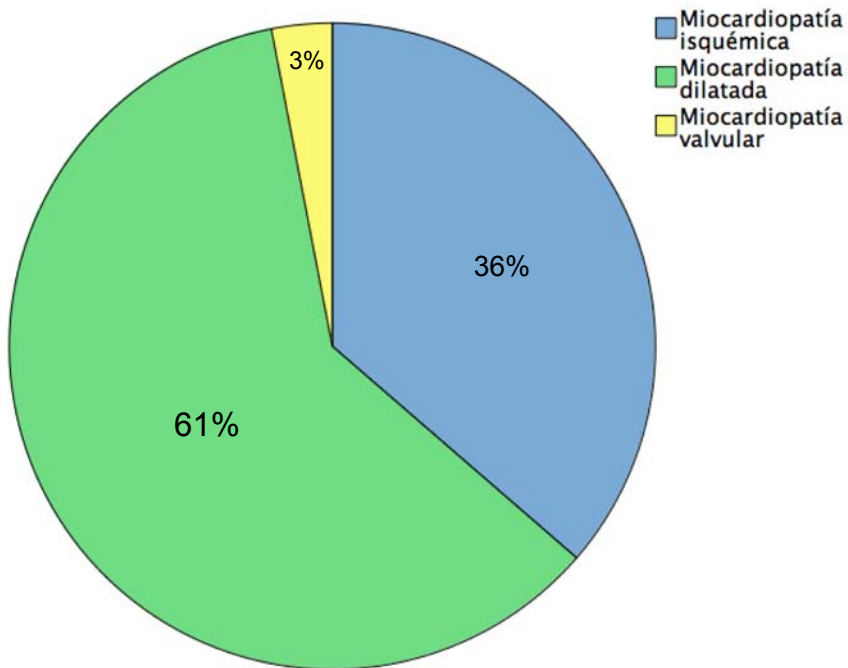


Figura 11. Distribución etiológica de los pacientes incluidos en el estudio.

Todos los pacientes mostraban una disfunción ventricular izquierda grave y la mayoría de ellos referían clínica de insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo media fue de $25,2 \pm 0,5$ %. Con respecto a la clase funcional media de la NYHA, ésta fue de $2,7 \pm 0,05$ puntos. Un

Resultados

total de 2 pacientes (3%) estaban en un estadio I, 25 (32 %) en un estadio II, 45 pacientes (58%) en un estadio III y 5 pacientes (7 %) presentaban un estadio funcional IV de la NYHA.

De todos los pacientes incluidos en el estudio 50 (65 %) mostraban un bloqueo completo de rama izquierda del haz de his (BCRIHH), 1 (1,5 %) un bloqueo completo de rama derecha del haz de his (BCRDHH), 6 (8%) un trastorno inespecífico de la conducción intraventricular (TICIV) y en 20 pacientes (25,5 %) era necesaria la estimulación ventricular permanente por la presencia de un bloqueo aurículo-ventricular de alto grado. El resto de los parámetros electrocardiográficos basales de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la tabla 2.

Ritmo de base	
Ritmo sinusal n (%)	65 (85)
Fibrilación auricular n (%)	12 (15)
Intervalos ECG	
Intervalo QRS (ms)	174 ± 4
QT corregido (ms)	540 ± 6
Intervalo JT (ms)	300 ± 6
Conducción intraventricular	
BCRIHH n (%)	43 (65)
BCRDHH n (%)	1 (1,5)
TICIV n (%)	5 (8)
QRS estimulado n (%)	17 (25,5)

ECG: electrocardiograma. BCRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His. BCRDHH: bloqueo completo de la rama derecha del haz de His. TICIV: trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

Tabla 2: características electrocardiográficas basales de la muestra de estudio.

2. Datos del implante del dispositivo de resincronización.

Se logró el éxito inicial del procedimiento en 79 (98,8%) de los pacientes, logrando en todos los casos implantar un electrodo en el sistema venoso coronario. El paciente considerado como implante fallido mostraba umbrales muy elevados en la vena coronaria lateral en relación con una escara postinfarto por lo que, ante la ausencia de otras alternativas viables, se colocó el electrodo ventricular izquierdo en la vena interventricular anterior.

La duración media del procedimiento fue de $109,4 \pm 30$ minutos, con un tiempo de fluoroscopia medio de $12,9 \pm 2$ minutos, un Kerma acumulado en el aire de $238,6 \pm 48$ cGy y una dosis producida por área (PDA) de $51411,7 \pm 9487$ cGy*cm². La cantidad media de contraste yodado empleado (Iomeron 250) fue de $108,9 \pm 9$ ml. No hubo ninguna complicación aguda durante el implante del dispositivo de resincronización cardíaca.

El electrodo auricular fue implantado en aquellos pacientes que no tuvieran el diagnóstico de flúter/fibrilación auricular permanente. Un total de 65 pacientes (85 %) recibieron un electrodo auricular, el 100% de ellos a nivel de la orejuela de la aurícula derecha. El umbral medio al implante fue de $0,7 \pm 0,03$ V @ 0,5 ms, con una onda P media detectada de $2,9 \pm 0,2$ mV, una deflexión intrinsecoinde de $1,1 \pm 0,1$ cm/s y una impedancia media de 497

± 11 ohms. No hubo ninguna complicación aguda relacionada con el electrodo auricular.

El electrodo de desfibrilación fue implantado a nivel ventricular derecho (VD). El electrodo empleado para el implante *de novo* fue en todo los casos un electrodo con conexión DF-4 (Durata 7120Q, St Jude Medical) en la que se integran las conexiones de los *coils* de desfibrilación. No existía un protocolo establecido para el lugar implante del electrodo de desfibrilación, por lo que quedaba a criterio del médico implantador la ubicación del mismo. El implante se realizó con éxito inicial en la totalidad de los pacientes. En 45 pacientes (58%) el electrodo quedó ubicado a nivel septal mientras que en 32 (42%) quedó a nivel apical. El umbral medio de estimulación fue de $0,6 \pm 0,03$ V @ 0,5 ms, con una detección media de $14,7 \pm 0,8$ mV, una deflexión intrinsecoide media de $3,2 \pm 0,1$ cm/s y una impedancia media de 660 ± 17 ohms.

El electrodo ventricular izquierdo empleado fue en todos los casos un electrodo cuadripolar (Quartet 1458Q, St Jude Medical), con conexión IS4. Se logró el implante exitoso del electrodo ventricular izquierdo en 79 pacientes (98,8%), mientras que en el paciente restante se colocó el electrodo en la vena interventricular anterior, por elevados umbrales de estimulación en la cara lateral, siendo excluido del estudio por dicho motivo. Finalmente, en 21 pacientes (27%) se colocó el electrodo a nivel de una vena

Resultados

posterolateral, en 46 pacientes (60%) se colocó en una vena lateral y en 9 pacientes (12%) en una vena anterolateral. Por el propio diseño del electrodo (distancia entre D1 y P4 de 47 mm) el objetivo era avanzar los electrodos hasta una posición estable dentro de la vena coronaria seleccionada, tan apical como fuera posible. Así en 70 de los pacientes (91%) se logró ubicar el electrodo ventricular izquierdo en posiciones medio-apicales, abarcando de esta forma los segmentos medio-ventriculares en todos ellos. En 7 pacientes (9%) no se logró avanzar el electrodo más distal del segmento medio ventricular debido a una anatomía venosa desfavorable. En estos casos los polos distales podían lograr la captura del segmento medio ventricular y los polos proximales los segmentos basales de la pared lateral del VI. El umbral medio de estimulación fue de $0,9 \pm 0,06$ V @ 0,5 ms, con una detección media de $16,9 \pm 0,9$ mV, una deflexión intrínseca media de $3,2 \pm 0,1$ cm/s y una impedancia media de 735 ± 31 ohms.

Durante la evolución inicial de los pacientes se detectaron complicaciones en 9 pacientes; de éstas, 2 fueron en forma de hematomas que requirieron de un drenaje quirúrgico para su resolución (ambos en pacientes bajo tratamiento con heparinas de bajo peso molecular). Un paciente sufrió la dislocación del electrodo ventricular izquierdo por lo que fue excluido del estudio; el electrodo fue recolocado posteriormente en un segundo acto quirúrgico. Finalmente, en 6 pacientes se detectó estimulación del nervio frénico durante el seguimiento lográndose en todos los casos la eliminación

de la captura frénica mediante la reprogramación del dispositivo. En uno de estos pacientes la estimulación del nervio frénico imposibilitó la activación de más de un vector de estimulación ventricular izquierdo y, por tanto, la estimulación multipunto, por lo que tuvo de ser excluido del estudio.

3. Protocolo de estimulación ventricular

La evaluación basal se realizó en modo AAI a 90 lpm en 57 pacientes y en modo VVI/DDD a 90 lpm en 20 pacientes con necesidad de estimulación ventricular permanente.

La evaluación en el grupo convencional se realizó en modo DDD a 90 lpm en los 65 pacientes que estaban en ritmo sinusal y en modo VVI en los 12 pacientes que se encontraban en fibrilación auricular. El intervalo aurículo-ventricular medio fue de 120 ± 12 ms mientras que la estimulación de ambos ventrículos fue simultánea, sin retraso entre ambos. El vector considerado como óptimo y por ello empleado en la configuración de estimulación convencional fue: D1-VD en 32 pacientes (42%), M2-VD en 17 pacientes (22%), M3-VD en 11 pacientes (14%) y P4-VD en 17 pacientes (22%). De forma análoga al grupo convencional, la evaluación en el grupo multipunto se realizó en modo DDD a 90 lpm en los pacientes que estaban en ritmo sinusal y en modo VVI en los que se encontraban en fibrilación auricular. El intervalo aurículo-ventricular medio fue de 118 ± 9 ms mientras que la

Resultados

secuencia de estimulación ventricular fue $VI_1 \rightarrow VI_2 \rightarrow VD$, donde VI_1 correspondía con el vector D1-VD (o el vector adyacente en caso de que fuera imposible emplear el polo D1) y VI_2 correspondía con el vector P4-VD (o el vector adyacente en caso de que fuera imposible emplear el polo P4). El tiempo de retraso entre cada uno de los vectores fue el mínimo permitido por el dispositivo (entre 5 y 15 ms según la duración del pulso de estimulación), siendo el tiempo medio de retraso entre los vectores de 8 ± 2 ms.

4. Estudio de los parámetros hemodinámicos mediante ecocardiografía.

Como se indica en la sección de métodos se realizó un ecocardiograma siguiendo el protocolo de evaluación hemodinámica. El tiempo medio desde el implante hasta la realización del ecocardiograma fue de 47 ± 3 días y todos los ecocardiogramas fueron realizados por el mismo operador, quien desconocía el modo de estimulación programado en todo momento. Se realizó un ecocardiograma transtorácico a los 77 pacientes incluidos en el estudio; de éstos únicamente se obtuvieron imágenes con calidad suficiente para ser interpretadas en 66 pacientes, por lo que el análisis final se llevó a cabo sobre 66 pacientes.

4.1. Parámetros hemodinámicos basales.

El volumen/latido medio fue de 39 ± 2 ml, con un GC medio de $3,46 \pm 0,1$ l/min y un índice cardíaco (IC) medio de $1,87 \pm 0,1$ l/min/m². El cálculo de la FEVI fue realizado en todos los pacientes con el método de Simpson, obteniendo un volumen telediastólico medio del VI (VTDVI) de 176 ± 11 ml, un volumen telesistólico del VI (VTSVI) medio de 119 ± 8 ml y una fracción de eyección del VI (FEVI) media de $24,3 \pm 1$ %.

4.2. Parámetros hemodinámicos del grupo convencional.

El volumen/latido medio bajo estimulación biventricular convencional fue de 45 ± 2 ml, con un GC medio de $3,98 \pm 0,1$ l/min y un IC medio de $2,18 \pm 0,1$ l/min/m². Tomando como punto de corte un aumento del GC del 10 % para definir la presencia de respuesta hemodinámica aguda, la estimulación convencional logró un 53 ± 6 % de pacientes respondedores hemodinámicos agudos.

Se calcularon los volúmenes ventriculares izquierdos, obteniendo un VTDVI medio de 169 ± 10 ml, un VTSVI medio de 119 ± 8 ml y una FEVI media de $31,3 \pm 1$ %.

4.3. Parámetros hemodinámicos del grupo multipunto.

El volumen/latido medio obtenido con la estimulación multipunto fue de 50 ± 2 ml, con un GC medio de $4,47 \pm 0,1$ l/min y un IC medio de $2,46 \pm 0,1$ l/min/m². La estimulación multipunto logró un $86,4 \pm 4$ % de respondedores hemodinámicos agudos. Se calcularon los volúmenes, obteniendo un VTDVI medio de 164 ± 9 ml y un VTSVI medio de 109 ± 8 ml y FEVI media de $36,6 \pm 1$ %.

4.4. Comparación de los parámetros hemodinámicos en las distintas configuraciones de estimulación estudiadas.

Las comparaciones entre las tres modalidades de estimulación fueron realizadas mediante un ANOVA para medidas repetidas. Los resultados generales obtenidos con el ANOVA incluyendo a los tres grupos de estimulación se detallan en la **tabla 3**, tanto los relativos a la comparación de la función sistólica como del GC.

	BASAL	CONV	MPP	P
VTSVI (ml)	136 ± 9	119 ± 8	109 ± 8	0,1
VTDVI (ml)	176 ± 11	169 ± 10	164 ± 9	0,8
FEVI (%)	24,3 ± 1	31,3 ± 1	36,6 ± 1	<0,001
ΔFEVI (%)		32 ± 4	55 ± 5	<0,001
VL (ml)	39 ± 2	45 ± 2	50 ± 2	0,001
GC (l/min)	3,46 ± 0,1	3,98 ± 0,1	4,47 ± 0,1	<0,001
ΔGC (%)		15,5 ± 3	29,1 ± 3	0,004
IC (l/min/m ²)	1,87 ± 0,1	2,18 ± 0,1	2,46 ± 0,1	0,001

VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VI). VTDVI: volumen telediastólico del VI. FEVI: fracción de eyección del VI. ΔFEVI: incremento relativo de la FEVI. VL: volumen/latido. GC: gasto cardíaco. ΔGC: incremento relativo del GC. IC: índice cardíaco.

Tabla 3. Detalle de los parámetros hemodinámicos obtenidos empleando las tres configuraciones del estudio, Basal, convencional y multipunto; comparación mediante ANOVA

Resultados

Al realizar comparaciones entre ambas configuraciones de estimulación biventricular se apreció una mejoría significativa en la hemodinámica del VI (tanto en la función sistólica como en el gasto cardíaco) al emplear la estimulación multipunto.

Las comparaciones relativas al gasto cardíaco entre el grupo de estimulación convencional y el grupo multipunto se detallan en la figura 12.

Las comparaciones relativas a la FEVI entre el grupo de estimulación convencional y el grupo de estimulación multipunto se detallan en la figura 13.

Se comparó por último el porcentaje de pacientes que mostraban respuesta hemodinámica aguda favorable ($\Delta GC > 10\%$), apreciándose un mayor porcentaje en el grupo de estimulación multipunto con respecto al de estimulación convencional ($86,4 \pm 4$ Vs. $53 \pm 6 \%$; $p=0,001$) (Figura 14).

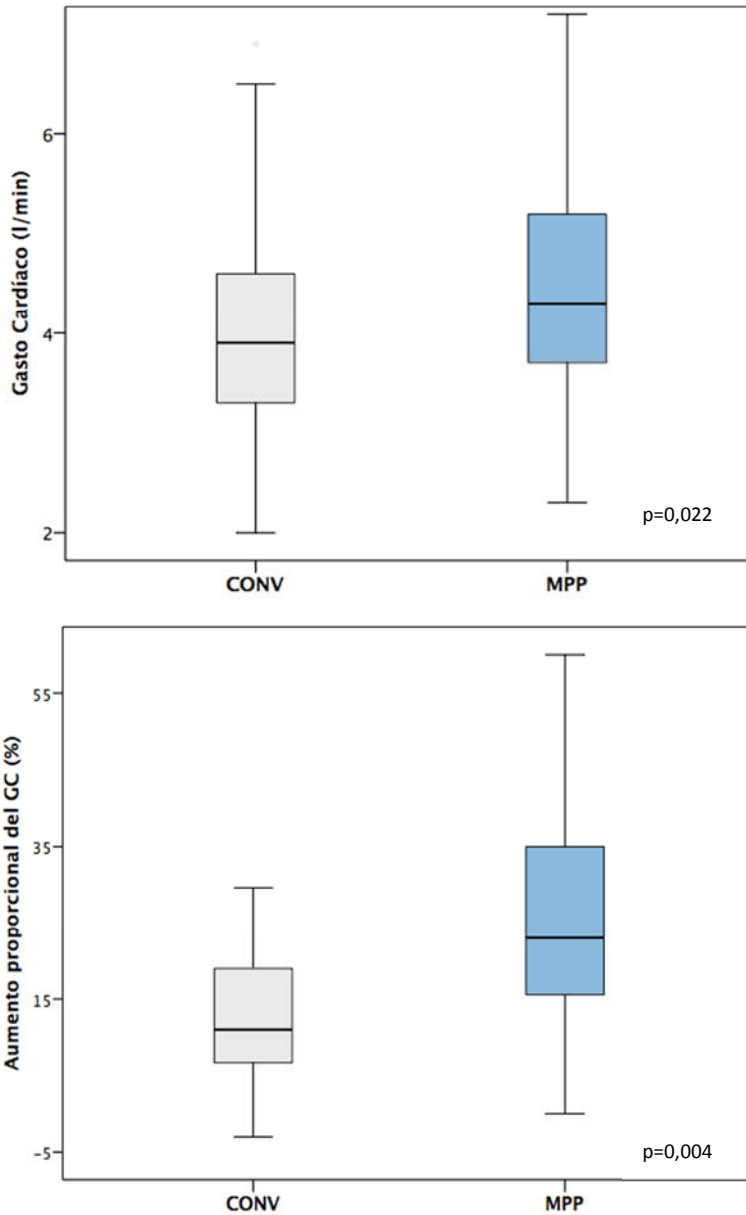


Figura 12. Comparación entre el cambio hemodinámico agudo (medido mediante el GC) obtenido con la estimulación convencional (CONV) y el obtenido con la estimulación multipunto (MPP).

Resultados

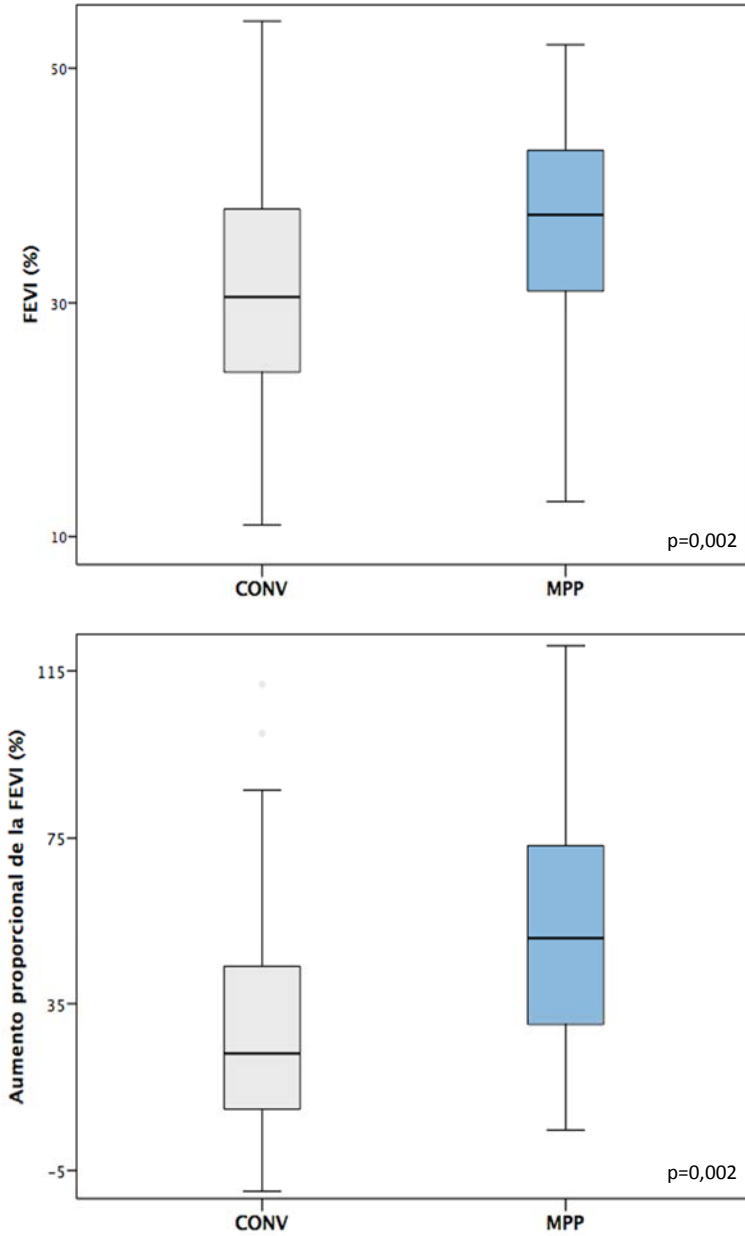


Figura 13. Comparación entre el cambio en la FEVI obtenido con la estimulación convencional (CONV) y el obtenido con la estimulación multipunto (MPP).

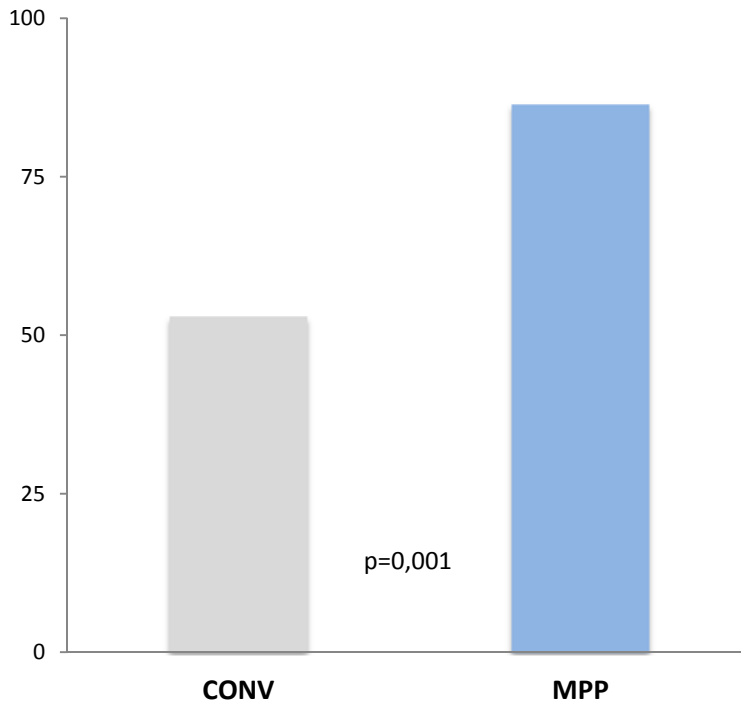


Figura 14. Porcentaje de pacientes respondedores agudos en los grupos convencional (CONV) y multipunto (MPP).

5. Estudio de la asincronía mediante ecocardiografía.

Para la obtención de los datos de asincronía intraventricular derivados del *strain rate* se realizó un post-procesado de los datos *off-line*. El procesado de los datos fue repetido de forma enmascarada en 10 pacientes seleccionados de forma aleatoria con la finalidad de estimar la variabilidad intraobservador del cálculo de los parámetros derivados del *strain rate*. Los resultados mostraron una baja variabilidad intra-observador, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,92 (0,89-0,95) y de 0,93 (0,91-0,95) para *Tseptal* y *Tpost* respectivamente. El coeficiente de correlación fue de 0,93 (0,9-0,96) y 0,9 (0,86-0,93) para RS-SD6 y RS-SD12 respectivamente.

5.1. Datos de asincronía basal.

Los datos de asincronía intraventricular obtenidos por *strain rate* se detallan en la tabla 4. Se calculó el tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral del VI (*Tpost*), obteniendo un *Tpost* basal de $445,8 \pm 12$ ms así como el tiempo hasta la activación de la porción septal del VI (*Tseptal*), obteniendo un *Tseptal* basal de $292,3 \pm 13$ ms. La diferencia entre ambos tiempos de activación nos permitió calcular *S-P delay*, que fue el principal parámetro empleado para estimar la presencia de asincronía intraventricular izquierda. *S-P delay* basal fue de $153,5 \pm 11$

ms, superando el punto de corte de 130 ms establecido ³³ para definir la presencia de asincronía intraventricular significativa. Basándonos en este umbral calculamos que el $65 \pm 7\%$ de los pacientes presentaba asincronía de forma basal.

A continuación, se analizó la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI (RS-SD6) así como la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 12 segmentos basales y medios del VI (RS-SD12). RS-SD6 basal fue de $91,3 \pm 6$ ms mientras que RS-SD12 basal fue de 98 ± 6 ms.

	BASAL	CONV	MPP	p
<i>Tseptal</i> (ms)	292,3 ± 13	308,3 ± 13	319,3 ± 12	0,28
<i>Tpost</i> (ms)	445,8 ± 12	385,2 ± 12	325,7 ± 13	<0,001
S-P delay (ms)	153,5 ± 11	76,9 ± 11	6,4 ± 3	<0,001
RS-SD6 (ms)	91,3 ± 6	62,6 ± 5	49,7 ± 5	<0,001
RS-SD12 (ms)	98 ± 6	73,4 ± 6	61 ± 5	<0,001

Tseptal: tiempo hasta la activación de la porción septal del VI. *Tpost*: tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral del VI. S-P Delay: diferencia entre ambos tiempos de activación (*Tpost-Tseptal*). RS-SD6: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI. RS-SD12: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 12 segmentos basales y medios del VI.

Tabla 4. Relación de los datos relativos a la asincronía intraventricular obtenidos mediante *strain rate*. Se realiza la comparación entre los tres grupos mediante un ANOVA de medidas repetidas (se detallan las comparaciones entre subgrupos en el texto).

5.2. Comparación de datos de asincronía en los distintos grupos de estudio.

La comparación mediante el ANOVA mostró una reducción significativa de los parámetros *Tpost* y *S-P delay* entre las condiciones basales y ambos grupos de estimulación biventricular, sin que se apreciaran diferencias en los valores de *Tseptal* (tabla 4). Se compararon los parámetros de asincronía entre los dos grupos de estimulación biventricular mediante el análisis de subgrupos, detectando diferencias significativas en el *Tpost* ($385,2 \pm 12$ Vs $325,7 \pm 13$ ms; $p=0,002$) y en *S-P delay* ($76,9 \pm 11$ Vs $6,4 \pm 3$ ms; $p=0,001$) en favor del grupo de estimulación multipunto. La capacidad para reducir el tiempo de activación intraventricular y por tanto para incrementar la sincronía intraventricular fue mayor cuando se empleó la estimulación multipunto tal y como puede apreciarse en la figura 15.

Resultados

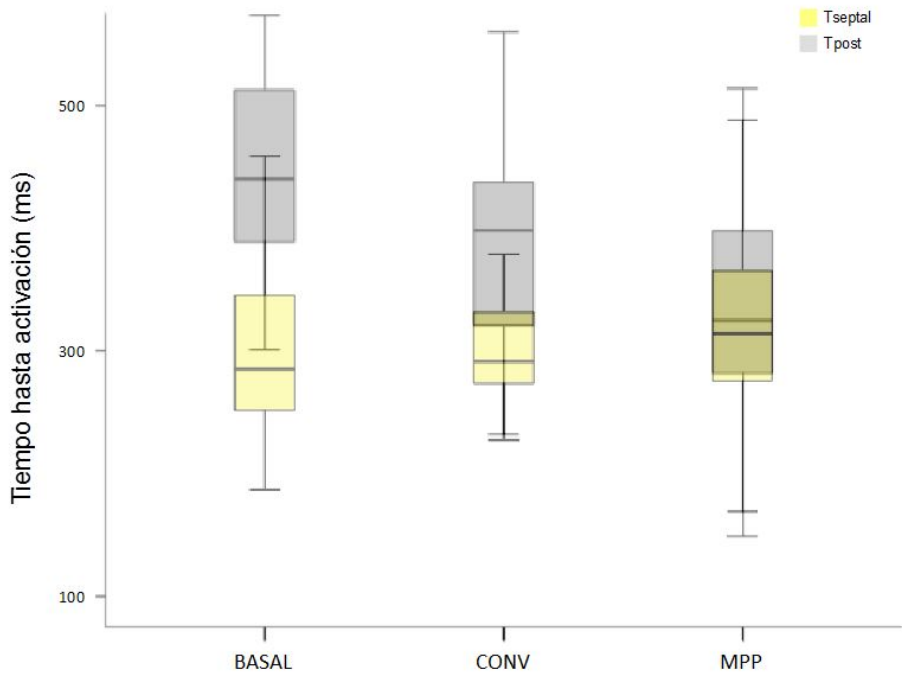


Figura 15. Corrección de la asincronía basal por medio de la estimulación biventricular. En condiciones basales el tiempo hasta la activación máxima de la pared inferolateral o T_{post} (color gris) medido por *strain rate* es mucho mayor que el de la zona septal, indicando la presencia de una marcada asincronía intraventricular. La activación de la estimulación biventricular en modo convencional (CONV) logra paliar parte de dicha asincronía intraventricular del VI, persistiendo aún cierto grado de asincronía que es prácticamente neutralizada al activar el modo de estimulación multipunto (MPP).

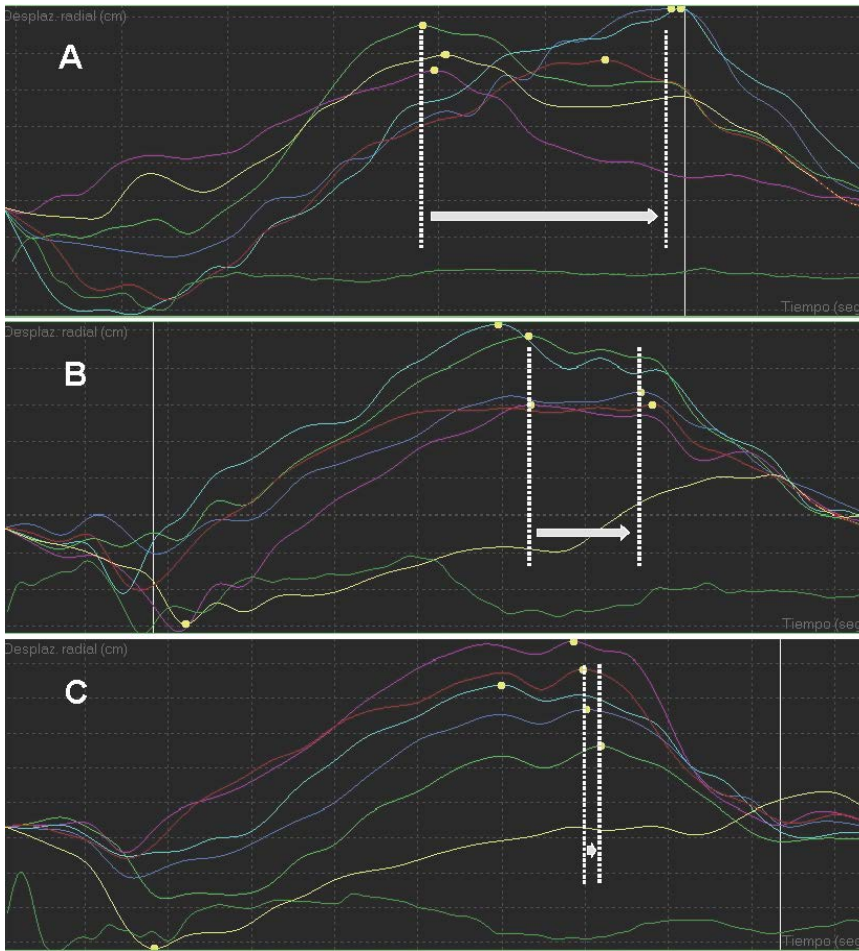


Figura 16. Ejemplo de cálculo del *S-P delay* mediante *strain rate* con *speckle tracking*. En la figura se representan los gráficos correspondientes al *strain* (deformación) de los segmentos basales durante el ciclo cardíaco. El cálculo de *S-P delay* equivale a la diferencia entre el tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral (línea azul) y el tiempo hasta la activación del septo (línea verde). Se aprecia como en situación basal (A) existe una marcada asincronía (*S-P delay* 195 ms); ésta es corregida de forma parcial mediante una estimulación biventricular convencional (B) aunque persiste cierto grado de asincronía (*S-P delay* 120 ms) intraventricular que finalmente es corregida gracias a la estimulación multipunto (C).

Resultados

A continuación, se analizó la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI (*RS-SD6*). Los datos obtenidos mostraron que tanto la estimulación convencional como la multipunto eran capaces de reducir de forma significativa este parámetro con respecto a la situación de base, sin que se hallaran diferencias significativas entre ambos grupos de estimulación biventricular, CONV y MPP respectivamente ($62,6 \pm 5$ Vs $49,7 \pm 5$ ms; $p=0,3$). Por último, se analizó la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 12 segmentos basales y medios del VI (*RS-SD12*). Los datos obtenidos mostraron que tanto el grupo de estimulación CONV como MPP lograban reducir de forma significativa este parámetro de asincronía, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos ($73,4 \pm 6$ Vs 61 ± 5 ms; $p=0,43$).

5.3. Análisis de los pacientes con persistencia de asincronía ventricular. Búsqueda de predictores de asincronía intraventricular residual.

Finalmente se disponía de datos completos hemodinámicos y de *strain rate* en 44 pacientes tras descartar aquellos pacientes en los que la insuficiente calidad de las imágenes imposibilitaba el post-procesado de las mismas para calcular todos los parámetros derivados del *strain rate*.

Se estudió aquellos pacientes en los que la estimulación biventricular convencional no era capaz de corregir la asincronía intraventricular, persistiendo

un *S-P delay* >130 ms a pesar de la misma. Se identificaron 13 pacientes (30%) con persistencia de asincronía intraventricular a pesar de la TRC convencional. Por el contrario, en el grupo de MPP únicamente 2 pacientes (4,5%) mostraron persistencia de la asincronía intraventricular. Al comparar ambas proporciones se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en favor de la MPP ($30 \pm 7\%$ Vs $4,5 \pm 2\%$; $p < 0,001$).

A continuación, se centró el estudio de forma específica en la identificación de aquellos posibles factores que fueran capaces de predecir la asincronía residual a pesar de una estimulación biventricular convencional. Para ello se estudió la distribución de las características clínicas, así como de los valores derivados del *strain* en función de si existía asincronía residual o no (tabla 5) dentro del grupo CONV.

Resultados

	PRESENCIA DE ASINCRONÍA RESIDUAL	AUSENCIA DE ASINCRONÍA RESIDUAL	p
Edad (años)	65 ± 11	65 ± 10	0,9
Sexo femenino n (%)	3 (23)	7 (23)	0,9
MCD n (%)	10 (77)	22 (71)	0,8
MCI n (%)	3 (23)	8 (26)	0,8
QRSd basal	168 ± 25	159 ± 20	0,16
QRSd basal > 150 n (%)	9 (69)	23 (74)	0,8
QRS estimulado n (%)	4 (31)	12 (39)	0,8
BCRIHH n (%)	10 (76)	16 (53)	0,1
Fragmentación n (%)	2 (15)	8 (26)	0,4
HTA n (%)	9 (69)	20 (65)	0,8
DL n (%)	7 (54)	19 (61)	0,7
FA n (%)	2 (15)	3 (10)	0,6
Clase funcional	2,88 ± 0,2	2,6 ± 0,1	0,09
Tseptal basal (ms)	288 ± 15	292 ± 21	0,8
Tpost basal (ms)	462 ± 21	439 ± 13	0,3
S-P delay basal (ms)	174 ± 20	153 ± 13	0,3
RS-SD6 basal (ms)	113 ± 8	82 ± 7	0,017
RS-SD12 basal (ms)	122 ± 8	88 ± 7	0,007

MCD: Miocardiopatía dilatada. MCI: Miocardiopatía isquémica. BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. HTA: hipertensión arterial. DL: dislipemia. FA: fibrilación auricular. Tseptal: tiempo hasta la activación de la porción septal del VI. Tpost: tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral del VI. S-P Delay: diferencia entre ambos tiempos de activación (Tpost-Tseptal). RS-SD6: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI. RS-SD12: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 12 segmentos basales y medios del VI.

Tabla 5. Comparación de las características clínicas y de los parámetros hemodinámicos y de asincronía basal en los pacientes con persistencia de la asincronía intraventricular y sin ella dentro del grupo de estimulación biventricular convencional.

En base a estos datos se elaboró un modelo de regresión logística en el que se incluyó la edad, los antecedentes de fibrilación auricular, el tipo de miocardiopatía, la conducción intraventricular, la clase funcional basal, la anchura basal del QRS y los parámetros basales de asincronía derivados del *strain rate*. No se incluyó en el análisis la localización del electrodo ventricular izquierdo puesto que tan solo en un caso no se encontraba a nivel de los segmentos medios de la pared lateral del VI. La variable anchura del QRS basal fue dicotomizada utilizando el punto de corte de 150 ms como umbral para definir un QRS ensanchado, de cara a facilitar la interpretación de los resultados de la regresión logística. Tras realizar un análisis univariado se obtuvieron como factores predictores de la presencia de asincronía residual el RS-SD6 basal y el RS-SD12 basal, mientras que la CF basal y la presencia de un BCRIHH rozaban la significación estadística ($p < 0,1$). Estas variables se introdujeron en el análisis multivariante obteniendo como único predictor independiente de asincronía residual el RS-SD12, con una *odds ratio* (OR) de 1,032 (IC95% 1,01-1,06; $p=0,009$). Respecto al estadio funcional no logró alcanzar la significación estadística pero sí mostró una clara tendencia a predecir la presencia de asincronía residual (OR 3,6; IC95% 0,98-12; $p=0,055$).

Resultados

	ANÁLISIS UNIVARIADO		ANÁLISIS MULTIVARIADO		
	OR	p	OR	IC ₉₅	p
Edad	0,12	0,7			
MCI	0,01	0,9			
MCD	0,01	0,9			
BCRIHH	3,3	0,07			
QRS estimulado	0,5	0,5			
CF NYHA	2,7	0,09	3,6	(0,98-12)	0,055
Tseptal basal	0,1	0,9			
Tpost basal	0,9	0,3			
S-P delay basal	0,43	0,5			
RS-SD6 basal	5,69	0,02			
RS-SD12 basal	7,01	0,01	1,032	(1,01-1,06)	0,009

MCD: Miocardiopatía dilatada. MCI: Miocardiopatía isquémica. BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. Tseptal: tiempo hasta la activación de la porción septal del VI. Tpost: tiempo hasta la activación de la pared infero-lateral del VI. S-P Delay: diferencia entre ambos tiempos de activación (Tpost-Tseptal). RS-SD6: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI. RS-SD12: desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 12 segmentos basales y medios del VI.

Tabla 6: resultados del modelo de regresión logística para predecir la persistencia de asincronía intraventricular izquierda con estimulación TRC convencional.

6. Estudio de la correlación entre corrección de la asincronía y mejoría hemodinámica aguda.

Se realizó una correlación de Pearson para estudiar la relación existente entre el cambio hemodinámico agudo, medido como el aumento relativo del GC, y la reducción de la asincronía intraventricular, medida como el porcentaje de reducción de la variable *S-P delay*. Se obtuvo una correlación positiva y significativa ($r=0,6$; $p=0,001$) entre ambas variables, indicando que la corrección se asociaba con un mayor incremento del GC de forma aguda.

Se estudió el número de pacientes respondedores hemodinámicos agudos en cada grupo de estimulación, comparando el porcentaje de pacientes respondedores según la existencia de asincronía residual. Los resultados, reflejados en la figura 17, muestran como entre los pacientes sin asincronía residual existía un mayor porcentaje de pacientes con respuesta hemodinámica aguda que en los pacientes que sí mostraban asincronía residual. Esto se cumplía tanto en el grupo CONV (63,3 % Vs 23,1 %; $p=0,015$) como en el grupo MPP (90,5 % Vs 0 % $p=0,004$).

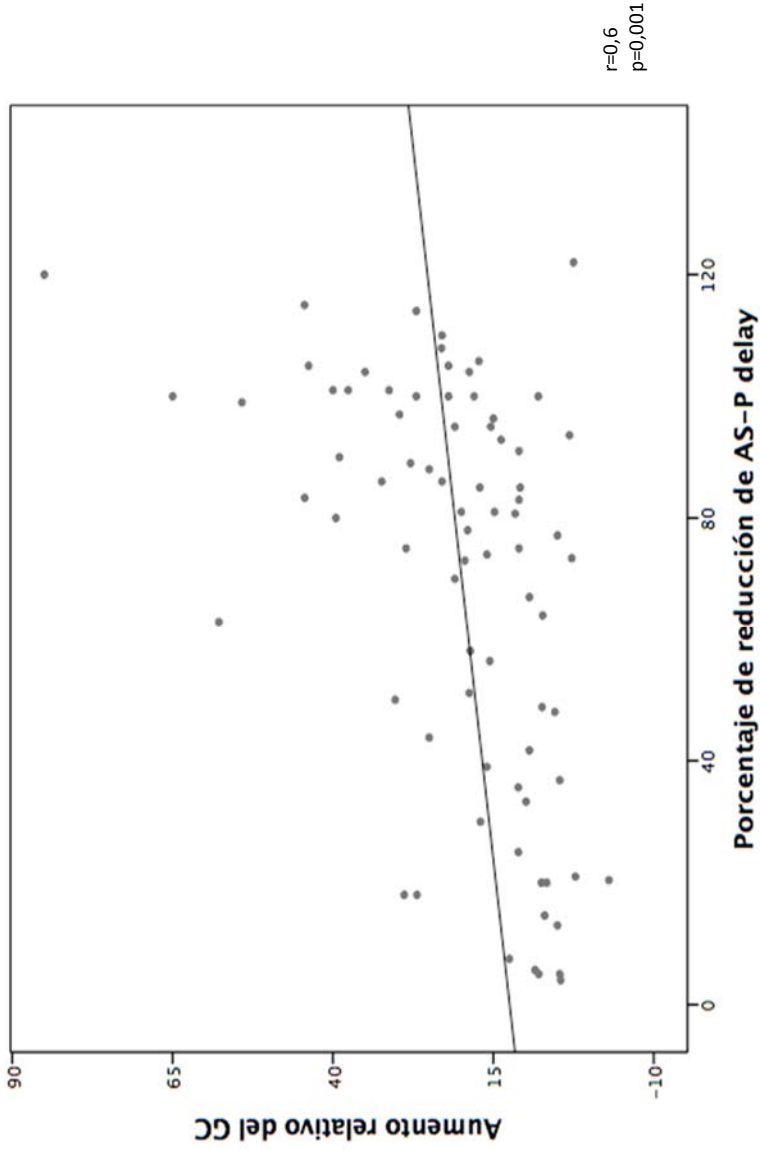


Figura 17. Estudio de la correlación existente entre la reducción de la asincronía intraventricular y el aumento del gasto cardíaco

Relación entre asincronía residual y respuesta hemodinámica aguda

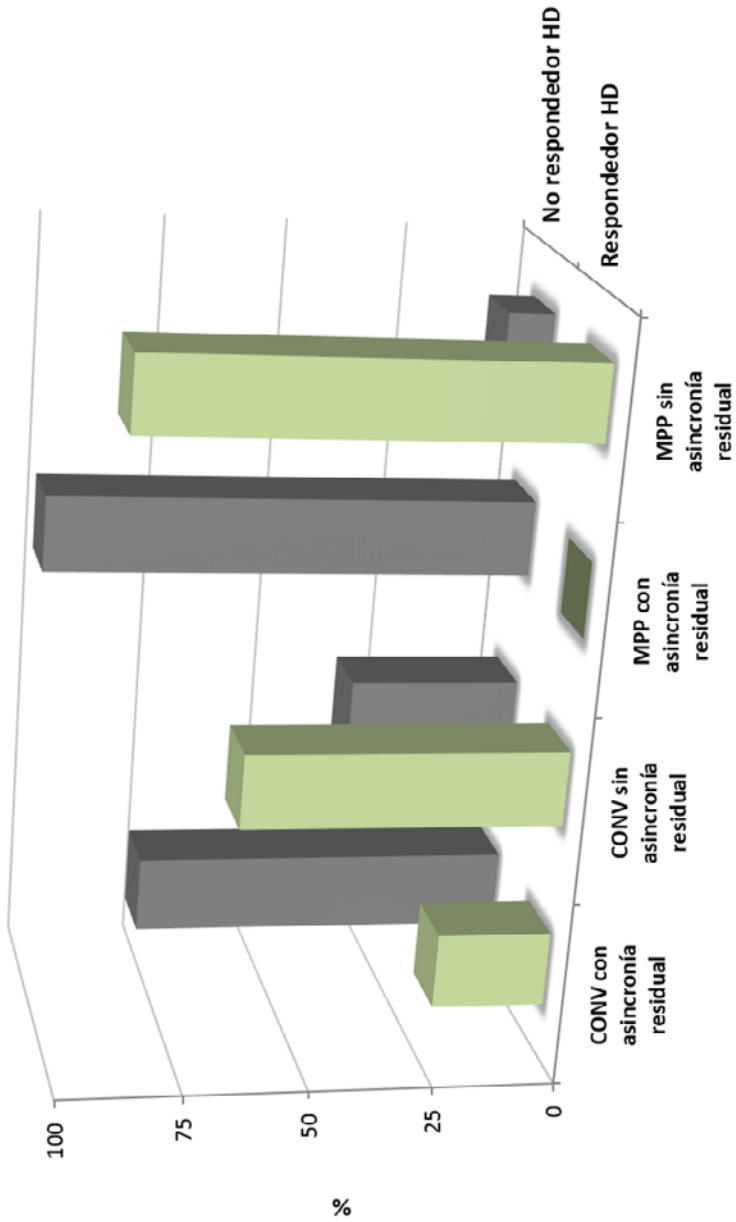


Figura 18. Porcentaje de pacientes respondedores hemodinámicos agudos según si la estimulación biventricular (convencional o multipunto) logra corregir o no la asincronía intraventricular izquierda.

7. Estudio de los parámetros electrocardiográficos.

Se analizaron los electrocardiogramas registrados de 60 pacientes según la metodología descrita. Los parámetros obtenidos del ECG se dividieron para facilitar la comprensión de los resultados en parámetros de la despolarización y de la repolarización.

7.1. Parámetros ECG de la despolarización

En este subgrupo se incluyeron aquellos parámetros referentes a la velocidad de activación miocárdica así como los que expresan la duración de la despolarización ventricular. Los resultados de todos estos parámetros se encuentran recogidos en la tabla 7.

La estimulación biventricular logró reducir de forma significativa la duración total del complejo QRS tanto en el grupo CONV (162 Vs 174 ms; $p=0,001$) como en el grupo MPP (152 Vs 174 ms; $p<0,001$) con respecto a las condiciones basales. Además, la reducción lograda con el grupo MPP fue significativamente mayor que la lograda en el grupo CONV (152 Vs 162 ms; $p=0,02$). De forma global, el grupo CONV logró reducir en un 7% la anchura del complejo QRS con respecto a la situación basal mientras que el grupo MPP lo hizo en un 13% ($p=0,01$).

En lo que respecta a los parámetros que reflejan la rapidez de las fuerzas iniciales del complejo QRS la estimulación biventricular mostró unas

fuerzas iniciales de mayor duración en relación con la situación basal (tabla 7). Por el contrario, no se apreciaron diferencias entre ambos modos de estimulación biventricular en lo que respecta a estos parámetros.

7.2. Parámetros ECG de la repolarización

Los parámetros que atañen a la repolarización ventricular se muestran en la tabla 7.

Tanto la estimulación biventricular convencional como la estimulación multipunto fueron capaces de acortar de forma significativa el intervalo QT en relación a la situación basal (545 Vs 570 ms; $p < 0,001$ y 519 Vs 570 ms $p < 0,001$, respectivamente).

Igualmente, tanto la estimulación biventricular convencional como la estimulación multipunto fueron capaces de reducir de forma significativa la duración $T_{\text{pico-final}}$ en comparación con la situación basal (118 Vs 134 ms; $p = 0,001$ y 108 Vs 134 ms; $p = 0,001$ respectivamente). Además, la estimulación multipunto redujo significativamente la duración $T_{\text{pico-final}}$ comparada con la estimulación biventricular convencional (108 Vs 118 ms; $p = 0,03$) (figura 18).

Únicamente la estimulación multipunto fue capaz de reducir de forma significativa la dispersión del intervalo JT con respecto a la situación basal (55 Vs 77 ms ; $p = 0,03$). Además la estimulación multipunto también redujo

Resultados

de forma significativa JTd en comparación a la estimulación biventricular convencional (55 Vs 70 ms ; $p=0,05$). Por su parte, la estimulación biventricular convencional no logró reducir de forma significativa este parámetro electrocardiográfico (figura 19).

De igual forma la estimulación multipunto fue capaz de reducir de forma significativa la dispersión de $T_{\text{pico-final}}$ con respecto a la situación basal (57 Vs 90 ms; $p=0,01$) mientras que la estimulación biventricular convencional únicamente mostró una tendencia a una menor dispersión de $T_{\text{pico-final}}$ (71 Vs 90 ms; $p=0,07$). No se observaron diferencias entre ambos modos de estimulación biventricular ($p=0,5$).

	BASAL	CONV	MPP	p
QRS d (ms)	174 ± 4	162 ± 3	152 ± 3	<0,001
Seudodelta (ms)	26 ± 2	35 ± 2	37 ± 1	<0,001
TDI (ms)	84 ± 5	90 ± 5	87 ± 4	0,67
MDI	0,47 ± 0,02	0,58 ± 0,03	0,61 ± 0,03	0,04
QT (ms)	570 ± 7	545 ± 7	519 ± 5	<0,001
Dispersión QT (ms)	93 ± 7	84 ± 6	64 ± 3	0,02
JT (ms)	311 ± 2	299 ± 3	292 ± 3	0,06
Dispersión JT (ms)	77 ± 7	70 ± 5	55 ± 3	0,02
T _{pico-final} (ms)	134 ± 3	118 ± 3	108 ± 2	<0,001
Dispersión T _{pico-final} (ms)	90 ± 6	71 ± 8	57 ± 5	0,001

QRSd: anchura complejo QRS. TDI: Tiempo de deflexión intrinsecoide. MDI: Índice de deflexión máxima.
QTc: intervalo QT corregido. T_{pico-final}: tiempo desde el pico de la onda T hasta el final de la misma.

Tabla 7: Comparación de parámetros electrocardiográficos de despolarización y repolarización mediante ANOVA de medidas repetidas.

Resultados

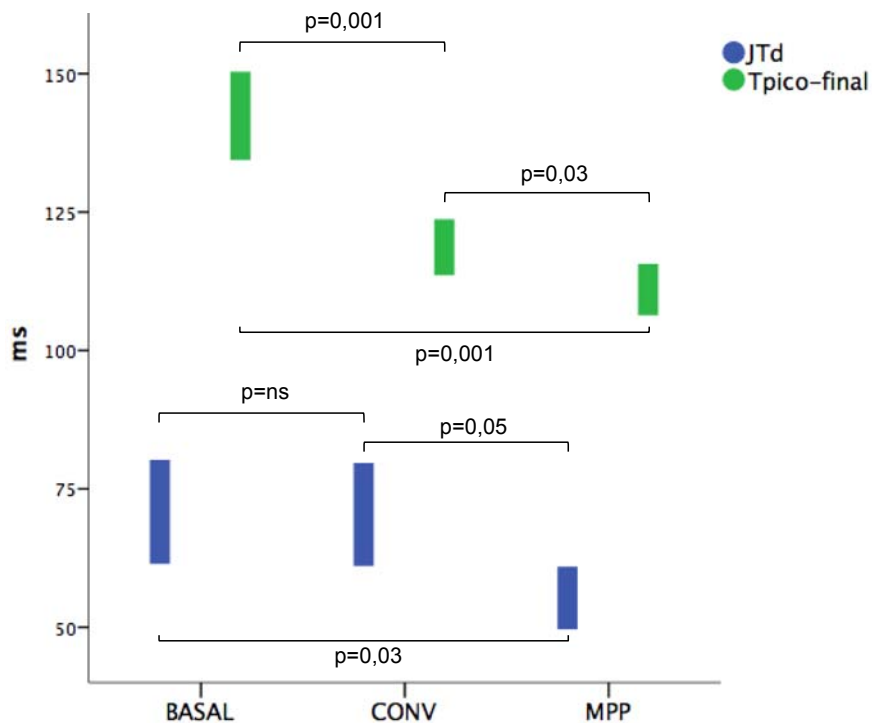


Figura 19: Parámetros electrocardiográficos de despolarización en los tres grupos de estudio. Obsérvese como únicamente MPP es capaz de reducir de forma significativa tanto la dispersión del intervalo JT como la medida de Tpico-final, ambas relacionadas íntimamente con la dispersión transmural de la repolarización.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



DISCUSIÓN

1. Diseño e inclusión de pacientes.

Los trabajos publicados hasta la fecha en el campo de la estimulación multipunto, en particular en lo que respecta a la respuesta hemodinámica obtenida con la MPP incluyeron un número reducido de pacientes^{105,114,115}, a ésto debemos añadirle que se trata de estudios observacionales en los no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral que se ajustara a la hipótesis alternativa a estudiar. Por estos motivos consideramos apropiado realizar un estudio con un tamaño muestral adecuado para la hipótesis que deseábamos ser capaces de estimar. Nuestro trabajo parte de un estudio inicial realizado con 27 pacientes; en base a los resultados obtenidos en dicho trabajo¹⁰³ se realizó el cálculo del tamaño muestral empleando como hipótesis alternativa que la mejoría hemodinámica aguda obtenida con la estimulación multipunto sería superior a la obtenida con la TRC convencional.

Una vez calculado el tamaño muestral (incluyendo un porcentaje de pérdidas por pruebas no valorables del 15%) se incluyeron pacientes durante 32 meses hasta completar el número de pacientes requerido.

Para evitar posibles sesgos en la obtención de los parámetros ecocardiográficos la programación de cara uno de los modos de estimulación fue realizada de forma aleatoria. A esto se le añade el

Discusión

enmascaramiento del ecocardiografista a la hora de obtener los parámetros hemodinámicos y de asincronía.

2. Metodología.

El protocolo de evaluación hemodinámica fue realizado entre 1 y 3 meses tras el implante, con esto se pretendía realizar la evaluación hemodinámica transcurrido un plazo mínimo tras el implante (para evitar que las posibles complicaciones del implante pudieran repercutir negativamente en la evaluación hemodinámica) pero antes de que se produjera un remodelado inverso por efecto de la TRC, que podría dificultar la interpretación de la respuesta hemodinámica aguda.

El hecho de haber elegido la ecocardiografía como método de evaluación se debe a varios motivos: (i) se trata de un método incruento de evaluación hemodinámica que nos informa del volumen ventricular, la fracción de eyección así como del gasto cardíaco, siendo el método de referencia a la hora de dictaminar la presencia de respuesta a la TRC a medio y largo plazo, (ii) es una de las técnicas de imagen cardíaca más extendidas en nuestro medio lo que permitiría que las conclusiones obtenidas en el estudio tuvieran una traslación en nuestra práctica clínica habitual, y (iii) permite realizar análisis de la asincronía mediante *strain rate*, permitiendo así el estudio del efecto de la estimulación multipunto sobre la asincronía

intraventricular que no ha sido estudiado hasta el momento actual. De hecho, la ecocardiografía es el método más empleado para el cálculo de la asincronía intraventricular en nuestro medio.

3. Estudio de los parámetros hemodinámicos mediante ecocardiografía.

La ecocardiografía se ha mostrado como una herramienta eficaz para la monitorización hemodinámica no invasiva^{116,117}, al ser capaz de estimar tanto el volumen latido como la función sistólica ventricular izquierda.

En trabajos previos se ha descrito la capacidad de la estimulación multipunto para mejorar de forma significativa los parámetros hemodinámicos ventriculares en comparación con la TRC convencional. En su mayor parte estos estudios evaluaban parámetros hemodinámicos invasivos calculados mediante una guía de presión ubicada en la raíz aórtica^{105,118}, aunque algunos de ellos también realizaron una evaluación hemodinámica no invasiva mediante ecocardiograma¹⁰⁴. Todos los trabajos citados se caracterizan por haber incluido un reducido número de pacientes así como por la ausencia de aleatorización.

Nuestro estudio confirmó la hipótesis alternativa sobre la superioridad hemodinámica de la estimulación multipunto. MPP logró aumentar el gasto cardíaco un 14 % más que la TRC convencional y la FEVI un 23 % más

Discusión

que la TRC convencional. Todo esto motivó que el porcentaje de respondedores hemodinámicos agudos fuera mayor al utilizar la estimulación multipunto (86,4 % Vs. 53 %; $p=0,001$).

Recientemente se han publicado varios trabajos que muestran como la estimulación multipunto mantuvo su efecto beneficioso transcurridos 6 y 12 meses desde el implante del dispositivo ^{106,107,119} por lo que sería esperable que los resultados obtenidos en nuestra cohorte se mantuvieran a medio y largo plazo, logrando un aumento en el número de pacientes respondedores a la TRC.

4. Estudio de la asincronía mediante ecocardiografía. Correlación entre corrección de la asincronía y parámetros hemodinámicos.

El uso de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca, mala función ventricular y un complejo QRS ensanchado se ha mostrado beneficioso. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes (hasta el 35 % en algunas series) que no responde a la TRC ⁸⁴. Una de las posibles causas de la no respuesta a la TRC es la persistencia de la asincronía ventricular a pesar de una correcta implantación del electrodo ventricular izquierdo, que impide una contracción ventricular coordinada así como una correcta sincronía aurículo-ventricular. De hecho, algunos trabajos han demostrado la relación entre la corrección de la asincronía intraventricular y la reducción de morbi-

mortalidad a largo plazo ¹²⁰ así como la necesidad de una corrección aguda de la asincronía para lograr una respuesta mantenida a la TRC a medio plazo ¹²¹.

Entre las causas de la incapacidad para corregir la asincronía ventricular izquierda se ha postulado la existencia de líneas de bloqueo en la conducción, ya sean funcionales o anatómicas que la estimulación desde un único punto no sería capaz de corregir ^{122,123} así como la existencia de escaras (fibrosas o necróticas) que limiten la capacidad del electrodo para capturar la zona adyacente al punto de estimulación o bien la conducción desde el punto de estimulación al resto del VI.

Por este motivo se planteó la estimulación desde varios puntos del VI como una posible solución a la persistencia de asincronía ventricular a pesar de un porcentaje elevado de estimulación biventricular desde una vena epicárdica óptima. La estimulación multipunto tendría la capacidad para capturar una mayor masa miocárdica VI, logrando así una activación más rápida y simultánea del ventrículo izquierdo.

Se ha descrito en la literatura la capacidad del *strain* radial para calcular la asincronía intraventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca ¹²⁴. Además, los parámetros de asincronía derivados del *strain* han sido capaces

Discusión

de predecir el remodelado inverso en pacientes portadores de un dispositivo de resincronización cardíaca ¹²⁵.

Los mecanismos de la corrección de la asincronía así como los factores que predicen la presencia de asincronía residual en estos pacientes aún no han sido estudiados en profundidad, en particular en el ámbito de la estimulación multipunto del VI. Recientemente Osca et al. comunicaron la capacidad de la estimulación multipunto para corregir la asincronía intraventricular medida por *S-P delay* ¹¹³, sin profundizar en el estudio de los pacientes con asincronía residual ni en los posibles factores predictores de la misma.

El presente trabajo muestra como la estimulación multipunto es capaz de mejorar los parámetros de asincronía con respecto a la situación basal; así MPP logró reducir *S-P delay* de forma significativa ($6,4 \pm 3$ Vs $76,9 \pm 11$; $p=0,001$). Consecuentemente el porcentaje de pacientes con persistencia de asincronía intraventricular fue mayor en los pacientes del grupo convencional que en los del grupo de estimulación MPP (30% Vs 4,5%; $p<0,001$). Asimismo, se puso de manifiesto la relación existente entre la reducción de la asincronía y la mejoría hemodinámica al evidenciar una correlación positiva significativa ($r=0,6$; $p=0,001$) entre la reducción de *S-P delay* y el incremento del gasto cardíaco.

Finalmente, partiendo de la relación entre la persistencia de asincronía intraventricular y la ausencia de respuesta a la TRC convencional, se elaboró un modelo de regresión logística para identificar posibles predictores independientes de persistencia de asincronía intraventricular. El modelo identificó como único predictor independiente la presencia de una mayor asincronía basal (RS-SD12). Por su parte, la presencia de un estadio funcional basal más avanzado mostró una tendencia no significativa ($p=0,055$) a predecir la persistencia de asincronía ventricular residual. Así, los pacientes con menores probabilidades de lograr una corrección completa de la asincronía con la TRC convencional, podrían beneficiarse de un uso precoz de la estimulación multipunto del VI de cara a reducir la tasa de pacientes no respondedores a la TRC.

5. Estudio de los parámetros electrocardiográficos.

5.1 Parámetros ECG de la despolarización

Los parámetros relativos a la despolarización ventricular, en particular la anchura del complejo QRS, han sido estudiados ampliamente en el seno de la TRC convencional. Se ha descrito como la TRC es capaz de reducir la duración del complejo QRS¹²⁶ así como la relación entre la reducción de la anchura del QRS y la posibilidad de respuesta ecocardiográfica a la TRC, tanto cuando el QRS se mide inmediatamente tras el implante del

Discusión

dispositivo¹²⁷ como cuando éste se mide durante los primeros 6-12 meses tras el implante del dispositivo de TRC¹²⁸.

Nuestro estudio muestra por primera vez la superioridad de la estimulación multipunto para reducir la duración del complejo QRS en comparación con la estimulación biventricular convencional (reducción neta de un 6% con respecto al grupo CONV, $p=0,02$). Esta mayor reducción de la duración del complejo QRS podría estar en relación con la mayor corrección de la asincronía y con la mejor respuesta hemodinámica observadas dentro del grupo de estimulación multipunto.

De forma adicional se analizaron parámetros que estudian el inicio de la despolarización ventricular (onda pseudodelta, TDI y MDI). Los parámetros citados se han relacionado en algunos trabajos con un origen de la activación a nivel del epicardio ventricular¹²⁹. Todos ellos fueron significativamente mayores en ambos grupos de estimulación biventricular, sin que se encontraran diferencias entre ambos grupos de estimulación (CONV y MPP).

5.2 Parámetros ECG de la repolarización

La TRC ha demostrado ser capaz de reducir la muerte súbita cardíaca en aquellos pacientes que responden de forma favorable al tratamiento¹³⁰. Este

fenómeno probablemente está en relación con el proceso de remodelado inverso logrado por una TRC eficaz, de forma que la incidencia de arritmias ventriculares malignas se ve reducida en mayor grado en aquellos pacientes con un mayor remodelado inverso.

Por el contrario, la estimulación aislada desde un único punto del epicardio del VI se ha relacionado con un aumento de la dispersión transmural de la repolarización y con la posibilidad de inducir arritmias ventriculares polimorfas (*Torsades de Pointes*) en estudios experimentales¹³¹, especialmente en condiciones que prolongan la repolarización ventricular. Trabajos previos muestran que la estimulación biventricular es capaz de corregir este efecto sobre la dispersión transmural de la repolarización, normalizando el valor de $T_{\text{pico-final}}$ así como la dispersión del intervalo QT¹²⁶. Nuestro trabajo ha mostrado como la estimulación multipunto logra una reducción significativa de los parámetros de dispersión de la repolarización (QTd, JTd y $T_{\text{pico-final}}$) con respecto a la situación basal. Además, la estimulación multipunto logró una reducción significativa de JTd y $T_{\text{pico-final}}$ con respecto a los resultados obtenidos en el grupo de estimulación biventricular convencional. Esta mayor corrección de la dispersión transmural podría traducirse en una mayor reducción de las posibles arritmias ventriculares en relación con la estimulación ventricular izquierda.

6. Perspectivas de futuro.

La estimulación multipunto del VI como parte de la TRC ha supuesto una prometedora mejora tecnológica, logrando aparentemente una mejoría de la respuesta de la TRC a expensas de un mayor drenaje de la batería. Existen varios aspectos de suma importancia que aún no han sido aclarados con respecto a la estimulación multipunto y que deberán estudiarse en trabajos sucesivos:

- ¿Qué pacientes se benefician en mayor medida de la estimulación multipunto?, buscando parámetros agudos del implante que predigan el fallo de la TRC convencional para lograr una respuesta favorable a medio plazo.
- ¿Cual es el momento óptimo de activar la estimulación multipunto?, realizando estudios comparativos entre una activación precoz Vs una activación tardía, restringida a los pacientes que no respondan de forma favorable a la TRC.
- Comprobar mediante estudios aleatorizados con *end-points* de morbi-mortalidad que la estimulación multipunto aporta un beneficio adicional a la TRC convencional

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias limitaciones:

- Se trata de un estudio unicéntrico en el que se incluyó a un número reducido de pacientes. Para superar la limitación del tamaño muestral reducido decidimos calcular el número de pacientes necesarios para estimar diferencias hemodinámicas entre ambos grupos de TRC, incluyendo así un tamaño muestral reducido pero suficiente para confirmar la hipótesis alternativa propuesta.
- Todas las mediciones hemodinámicas se realizaron en decúbito supino, por lo que no es posible asumir que vayan a trasladarse al ortostatismo, tanto en reposo como durante el ejercicio.
- Se trata de un estudio con parámetros hemodinámicos agudos que compara dos estrategias de estimulación biventricular. El hecho de que se trate de un estudio agudo, sin seguimiento, únicamente nos permite inferir los posibles efectos de la estimulación multipunto a largo plazo, sin poder comprobarlos. Con respecto a este punto se han publicado recientemente algunos trabajos que muestran como el efecto agudo obtenido con la estimulación multipunto se mantuvo a 6 y 12 meses ^{106,107,119}

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



CONCLUSIONES

- La TRC con estimulación multipunto logró una mayor respuesta hemodinámica aguda en comparación la TRC convencional.
- La estimulación multipunto logró corregir la asincronía intraventricular en el 95,5% de los pacientes, frente al 70% logrado con la estimulación biventricular convencional.
- Los factores asociados con la persistencia de asincronía ventricular residual a pesar de la estimulación biventricular convencional fueron una peor clase funcional basal y la presencia de un mayor grado de asincronía basal medido por RS-SD12.
- Se demostró una correlación positiva y significativa entre la corrección de la asincronía ventricular y los cambios hemodinámicos agudos.
- La estimulación multipunto se asoció con una reducción en la duración del complejo QRS así como con una disminución de los parámetros electrocardiográficos relativos a la repolarización ventricular, tanto respecto a la situación basal como en relación al grupo de estimulación biventricular convencional.

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA SOBRE LA ASINCRONÍA Y LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA.



BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(10):938.e1-938.e59.
2. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet.* 2009;373(9667):941-955.
3. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K, et al. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Hear Fail.* 2005;7(5):699-703.
4. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM.* 1997;90(5):335-339.
5. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev.* 2006 Jun;11(2):95-107.
6. Kumar R, Kumar R, Gandhi SK, Gandhi SK, Little WC, Little WC, et al. Acute heart failure with preserved systolic function. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):S52-6.
7. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1868-1877.
8. McMurray JJ V. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2010;362(3):228-238.
9. Chatterjee K, Massie B. Systolic and Diastolic Heart Failure: Differences and Similarities. *J Card Fail.* 2007;13(7):569-576.
10. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
11. Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1-70.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. 2016;69(12):1167.e1-e85.

Bibliografia

13. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146.
14. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(6):447-455.
15. Tendera M. The epidemiology of heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5 Suppl 1:S2-S6.
16. Oren O, Goldberg S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Diagnosis and Management. *Am J Med*. 2017;130(5):510-516.
17. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. A population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119(4):515-523.
18. Cleland JGF, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876-886.
19. Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A, et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*. 2004;25(4):300-307.
20. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011 May;13 Suppl 2:ii13-7.
21. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC, Bailey AEM, Capewell S, McMurray JJ V, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J*. 2001;22(3):209-217.
22. Reitsma JB, Mosterd A, de Craen AJ, et al. Increase in hospital admission rates for heart failure in The Netherlands, 1980-1993. *Heart*. 1996;76(5):388-392.
23. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007-18.
24. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern*

Med. 1984;101(3):370-377.

25. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M, et al. Relation of bundle branch block to long-term (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):540-544.
26. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of Sinus Rhythm and Survival in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1796-1802.
27. Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace.* 2008;10 Suppl 3:iii88-i95.
28. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:18-22.
29. Arita T, Sorescu GP, Schuler BT, et al. Speckle-tracking strain echocardiography for detecting cardiac dyssynchrony in a canine model of dyssynchrony and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H735-H742.
30. Zamorano J, Pérez de Isla L, Roque C, Khanhderia B, et al. The role of echocardiography in the assessment of mechanical dyssynchrony and its importance in predicting response to prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(1):91-99.
31. Pan C, Wang C, Pan W, Shu X, Chen H, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography to quantify global left ventricular function and mechanical dyssynchrony after heart transplantation. *Acta Cardiol.* 2011;66(3):365-370.
32. Faletra FF, Conca C, Klersy C, et al. Comparison of Eight Echocardiographic Methods for Determining the Prevalence of Mechanical Dyssynchrony and Site of Latest Mechanical Contraction in Patients Scheduled for Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1746-1752.
33. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1615-1622.

Bibliografia

34. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *JAmCollCardiol*. 2004;44(9):1834-1840.
35. Wang CL, Powell BD, Redfield MM, et al. Left ventricular discoordination index measured by speckle tracking strain rate imaging predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):517-525.
36. Porciani MC, Lilli A, MacLoce R, et al. Utility of a new left ventricular asynchrony index as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1818-1823.
37. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146.
38. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, R uppel R. *Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)*. *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54.
39. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-2078.
40. Sharma A, Epstein AE, Herre JM, et al. A comparison of the AVID and DAVID trials of implantable defibrillators. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1431-1435.
41. Bardy GGH, Lee KL, Mark DDB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237.
42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83.
43. Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA. A prolonged QRS duration on surface

- electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):476-482.
44. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, McVeigh ER. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol*. 1999;276(3 Pt 2):H881-H891.
 45. Gorcsan J, Tanaka H, Hara H, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S. Comparative mechanical activation mapping of RV pacing to LBBB by 2D and 3D speckle tracking and association with response to resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):461-471.
 46. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: Principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):194-201.
 47. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res*. 1985;57(5):706-717.
 48. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;340(8831):1308-1312.
 49. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: Results from the reverse (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1826-1831.
 50. Buiten MS, Van Der Heijden AC, Klautz RJM, SchaliJ MJ, Van Erven L. Epicardial leads in adult cardiac resynchronization therapy recipients: A study on lead performance, durability, and safety. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):533-539.
 51. Garikipati N V., Mittal S, Chaudhry F, et al. Comparison of endovascular versus epicardial lead placement for resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2014;113(5):840-844.
 52. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy

Bibliografía

- (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-1166.
53. Biffi M, Boriani G. Phrenic stimulation management in CRT patients: are we there yet? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(1):12-16.
 54. Van Gelder BM, Houthuizen P, Bracke FA. Transseptal left ventricular endocardial pacing: Preliminary experience from a femoral approach with subclavian pull-through. *Europace*. 2011;13(10):1454-1458.
 55. Moriña-Vázquez P, Roa-Garrido J, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Pichardo RB, Carranza MH. Direct left ventricular endocardial pacing: An alternative when traditional resynchronization via coronary sinus is not feasible or effective. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(6):699-706.
 56. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1825-1831.
 57. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(2):294-300.
 58. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: Rationale, Design, and Endpoints of a Prospective Randomized Multicenter Study*. Vol 83. 1999.
 59. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sach S. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 2;86(9A):138K-143K.
 60. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):111-8.
 61. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined Cardiac Resynchronization and in Advanced Chronic Heart Failure The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-2694.
 62. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, et al. Impact of Biventricular Pacing on Mortality in a Randomized Crossover Study of Patients with Heart Failure and Ventricular Arrhythmias.

- Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Nov;23(11 Pt 2):1711-2.
63. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-1853.
 64. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: Analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):611-615.
 65. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart Failure Management Using Implantable Devices for Ventricular Resynchronization : Comparison of Medical Therapy , Pacing , and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Card Fail.* 2000;6(3):276-285.
 66. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CARDiac REsynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):481-489.
 67. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
 68. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2109-2116.
 69. Saxon L a., Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation.* 2006;114(25):2766-2772.
 70. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2009;30(7):782-788.
 71. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. CARE-HF (CRT). *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
 72. Cleland JGF, Freemantle N, Daubert J-C, Toff WD, Leisch F, Tavazzi L. Long-term effect of cardiac resynchronisation in

Bibliografia

- patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart*. 2008;94(3):278-283.
73. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-1843.
74. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1837-1846.
75. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-1338.
76. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: The MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):813-820.
77. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1622-1630.
78. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-1072.
79. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124(14):1527-1536.
80. Tang AS, Wells GA, Arnold M, et al. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(1):1-8.
81. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac resynchronization

- therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-2395.
82. Healey JS, Hohnloser SH, Exner D V., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: Results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Hear Fail*. 2012;5(5):566-570.
 83. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-2616.
 84. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(1):20-26.
 85. Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J*. 2011;75(3):521-527.
 86. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, et al. Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol. *Ann noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4):34-43.
 87. Kutiyafa V, Breithardt OA. How to Assess the Nonresponder to Cardiac Resynchronization Therapy—A Comprehensive Stepwise Approach. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2012;65(6):504-510.
 88. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-1405.
 89. Wilton SB, Exner D V., Healey JS, et al. Left Ventricular Lead Position and Outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Can J Cardiol*. 2014;30(4):413-419.
 90. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J*. 2000;1(7):464-469.
 91. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, et al. Triple-site biventricular pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a feasibility study. *Europace*. 2007;9(9):762-767.

Bibliografia

92. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, et al. Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): Clinical rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(6):658-662.
93. Ogano M, Iwasaki YK, Tanabe J, et al. Antiarrhythmic effect of cardiac resynchronization therapy with triple-site biventricular stimulation. *Europace.* 2013;15(10):1491-1498.
94. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, et al. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: A substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(11):1228-1236.
95. Rogers DPS, Lambiase PD, Lowe MD, Chow AWC. A randomized double-blind crossover trial of triventricular versus biventricular pacing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):495-505.
96. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, et al. A Randomized Comparison of Triple-Site Versus Dual-Site Ventricular Stimulation in Patients With Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1455-1462.
97. Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: Early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1822-1828.e3.
98. Mehta P a., Shetty AK, Squirrel M, Bostock J, Rinaldi CA. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: Follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;33(1):43-49.
99. Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of quadripolar left ventricular leads improves the hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(3).
100. Turakhia MP, Cao M, Fischer A, et al. Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(4):426-433.

101. Shetty AK, Sohal M, Chen Z, et al. A comparison of left ventricular endocardial, multisite, and multipolar epicardial cardiac resynchronization: An acute haemodynamic and electroanatomical study. *Europace*. 2014;16(6):873-879.
102. Alonso P, Andrés A, Osca J, et al. Improvement in hemodynamics and contractility with multipoint left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy | Mejoría hemodinámica y de la contractilidad con la estimulación multipunto del ventrículo izquierdo en la terapia de resincronizac. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(10).
103. Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: Initial results. *Europace*. 2016;18(4).
104. Rinaldi CA, Leclercq C, Kranig W, et al. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multipoint pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(1):75-80.
105. Pappone C, Čalović Ž, Vicedomini G, et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):394-401.
106. Forleo GB, Santini L, Giammaria M, et al. Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP). *Europace*. 2016:euw094.
107. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing : Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm Soc*. 2015.
108. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(1).
109. Zanon F, Baracca E, Pastore G, et al. Determination of the longest inpatient left ventricular electrical delay may predict acute hemodynamic improvement in patients after cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(3):377-383.

Bibliografía

110. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
111. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JWH, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):260-263.
112. Laguna, P., Jané, R., Caminal P. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: validation with the CSE database. *Comput Biomed Res*. 1996;27(1):45-60.
113. Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results. *Europace*. 2015:euv211.
114. Alonso P., Andres A., Osca J. Cano O., Sancho-Tello MJ. OJ. Mejoría hemodinámica y de la contractilidad con la estimulación multipunto del ventrículo izquierdo en la terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(10):854-864.
115. Osca J, Alonso P, Cano Ó, et al. The Use of Quadripolar Left Ventricular Leads Improves the Hemodynamic Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:326-333.
116. Quiñones M a, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi W a. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-184.
117. Zhao X, Mashikian JS, Panzica P, Lerner A, Park KW, Comunale ME. Comparison of thermodilution bolus cardiac output and doppler cardiac output in the early post-cardiopulmonary bypass period. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(2):193-198.
118. Thibault B, Dubuc M, Khairy P, et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. 2013:984-991.
119. Zanon F, Marcantoni L, Baracca E, et al. Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1

- year. *Hear Rhythm*. 2016;13(8):1644-1651.
120. Pouleur A-C, Knappe D, Shah AM, et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1720-1729.
 121. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: Analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation*. 2007;116(13):1440-1448.
 122. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2516-2524.
 123. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients with Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-1139.
 124. Imanishi J, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Utility of combined assessment of baseline dyssynchrony and its acute improvement to predict long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1814-1819.
 125. Auger D, Hoke U, Thijssen J, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the sequence of mechanical activation assessed by two-dimensional radial strain imaging. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):982-987.
 126. Bai R, Yang XY, Song Y, et al. Impact of left ventricular epicardial and biventricular pacing on ventricular repolarization in normal-heart individuals and patients with congestive heart failure. *Europace*. 2006;8(11):1002-1010.
 127. Bonakdar HR, Jorat M V, Fazelifar AF, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace*. 2009;11(10):1330-1337.
 128. Korantzopoulos P, Zhang Z, Li G, Fragakis N, Liu T. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict

Bibliografia

- Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1368-1373.
129. Bazan V, Bala R, Garcia FC, et al. Twelve-lead ECG features to identify ventricular tachycardia arising from the epicardial right ventricle. *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1132-1139.
130. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2416-2423.
131. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation.* 2003;107(5):740-746.

