



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS  
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS  
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO A LARGO PLAZO DE LOS EVENTOS  
CARDIOVASCULARES Y REMODELADO  
ESTRUCTURAL EN PACIENTES SOMETIDOS  
A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN  
CARDIACA**

Belén Álvarez Álvarez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

Santiago de Compostela  
2019





## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

### ESTUDIO A LARGO PLAZO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y REMODELADO ESTRUCTURAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Dña. Belén Álvarez Álvarez

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:*

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

*En Santiago de Compostela, 11 de abril de 2019*

Fdo. Belén Álvarez Álvarez







## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

### ESTUDIO A LARGO PLAZO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y REMODELADO ESTRUCTURAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

D. José Ramón González Juanatey  
D. Francisco Javier García Seara

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Belén Álvarez Álvarez, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

*En Santiago de Compostela, 11 de abril de 2019*

Fdo JR González Juanatey

Fdo FJ García Seara





## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

### ESTUDIO A LARGO PLAZO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y REMODELADO ESTRUCTURAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Dña. Belén Álvarez Álvarez,

*Declaro no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral*

*En Santiago de Compostela, 11 de abril de 2019*

Fdo. Belén Álvarez Álvarez



En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, los Doctores José Ramón González Juanatey y Francisco Javier García Seara por estos años de enseñanza y de pasión por el trabajo. Por ser ejemplos claros de estímulo para el aprendizaje y por saber transmitir su gran capacidad de trabajo y esfuerzo. Su apoyo y confianza han sido fundamentales para la elaboración de este trabajo.

Al Servicio de Cardiología en su conjunto, porque somos un equipo, por nuestras ganas de superación y entusiasmo cada día, y en especial a la Planta de Hospitalización que me ha estado acompañando durante estos últimos años y me está enseñando ser mejor profesional, pero también mejor persona. A las Unidades de Electrofisiología, Imagen e Insuficiencia Cardíaca porque sin su buen trato profesional y humano no se podría haber llevado a cabo este trabajo.

Al Dr Francisco Gude Sampedro y Carla Díaz Louzao porque se han implicado en este proyecto desde el inicio, y han sido fundamentales en el desarrollo del análisis estadístico y en su interpretación.

A Gus porque además de mi más media naranja, es mi amigo, mi confesor, el pragmatismo, el que ve el vaso medio lleno. Porque su paciencia, disponibilidad y generosidad me han permitido elaborar este proyecto.

Gracias a mis padres, a mis hermanos y a mi tía Inés porque a ellos les debo su comprensión, su apoyo incondicional y su amor. Porque ellos me han acompañado transmitiendo ánimo, optimismo y deseos de superación. Porque el querer es poder.



## ÍNDICE

---





## ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	17
RESUMEN .....	21
ABSTRACT .....	23
1. INTRODUCCIÓN.....	27
<b>1.1. Insuficiencia Cardíaca.....</b>	<b>27</b>
1.1.1 Definición, epidemiología y clínica de la insuficiencia cardíaca .....	27
1.1.2. Clasificación de la insuficiencia cardíaca.....	29
1.1.3. Etiopatogenia de la insuficiencia cardíaca.....	30
<b>1.2. Terapia de resincronización cardíaca.....</b>	<b>31</b>
1.2.1. Definición de terapia de resincronización cardíaca .....	31
1.2.2. Implante y configuración de la terapia de resincronización cardíaca.....	33
1.2.3. Indicaciones de terapia de resincronización cardíaca.....	37
1.2.4. Evolución histórica de la terapia de resincronización cardíaca .....	39
1.2.5. Respuesta clínica y ecocardiográfica a la terapia de resincronización cardíaca .....	45
1.2.6. Terapia de resincronización cardíaca y fibrilación auricular.....	55
1.2.7. Terapia de resincronización cardíaca y QRS.....	56
1.2.8. Terapia de resincronización cardíaca y mortalidad .....	58
2. OBJETIVOS.....	63
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	67
<b>3.1. Población a estudio .....</b>	<b>67</b>
<b>3.2. Definición y recogida de variables ecocardiográficas .....</b>	<b>67</b>
3.2.1. Periodo de seguimiento.....	68
3.2.2. Descripción del estudio ecocardiográfico.....	69
<b>3.3. Implantación del dispositivo de resincronización cardíaca .....</b>	<b>70</b>
<b>3.4. Protocolo de no respuesta a la terapia de resincronización cardíaca.....</b>	<b>70</b>
<b>3.5. Análisis estadístico.....</b>	<b>73</b>
<b>3.6. Consideraciones éticas.....</b>	<b>76</b>

4. RESULTADOS.....	79
<b>4.1. Características generales basales de los pacientes tratados con terapia de resincronización cardiaca .....</b>	<b>79</b>
<b>4.2. Localización del electrodo ventricular izquierdo.....</b>	<b>80</b>
<b>4.3. Características generales en el seguimiento.....</b>	<b>81</b>
4.3.1. Respuesta clínica .....	81
4.3.2. Respuesta electrocardiográfica: morfología y anchura del QRS .....	82
4.3.3. Fibrilación auricular .....	83
4.3.4. Tratamiento médico previo a la terapia de resincronización cardiaca .....	85
<b>4.4. Eventos cardiovasculares mayores .....</b>	<b>88</b>
4.4.1. Mortalidad .....	88
4.4.2. Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca .....	90
<b>4.5. Respuesta ecocardiográfica en el tiempo .....</b>	<b>92</b>
4.5.1. Características ecocardiográficas basales.....	92
4.5.2. Características ecocardiográficas en el seguimiento.....	93
4.5.2. Variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo .....	94
4.5.4. Variación del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.....	100
4.5.5. Variación del diámetro de la aurícula izquierda.....	107
<b>4.6. Respuesta a la terapia de resincronización cardiaca .....</b>	<b>111</b>
<b>4.7. Modelos de predicción dinámica (Joint Model) .....</b>	<b>111</b>
5. DISCUSIÓN .....	117
<b>5.1 Características basales. Comparativa con los ensayos clínicos de terapia de resincronización cardiaca .....</b>	<b>118</b>
<b>5.2. Mortalidad, hospitalización por insuficiencia cardiaca y clase funcional en pacientes tras implante de terapia de resincronización cardiaca .....</b>	<b>121</b>
<b>5.3. Predictores de eventos cardiovasculares.....</b>	<b>125</b>
<b>5.4. Remodelado estructural inverso de ventrículo izquierdo .....</b>	<b>134</b>
6. LIMITACIONES .....	145
7. CONCLUSIONES .....	149
8. BIBLIOGRAFÍA .....	153
Índice de Tablas .....	187
Índice de Figuras .....	189

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

---



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AI:	Aurícula izquierda
ARA-II:	Antagonista del receptor de angiotensina II
ARM:	Antagonista del receptor mineralocorticoide
AUC:	Area under the curve
AV:	Aurículo – ventricular
BAV:	Bloqueo aurículo - ventricular
BB:	Beta - bloqueantes
BRDHH:	Bloqueo de rama derecha del haz de his
BRIHH:	Bloqueo de rama izquierda del haz de his
CARE - HF :	Cardiac Resynchronization in Heart Failure
CF:	Clase Funcional
CI:	Intervalo de confianza
DAI:	Desfibrilador automático implantable
DAI – TRC:	Desfibrilador resincronizador
DM:	Diabetes Mellitus
EchoCRT:	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
ECG:	Electrocardiograma
FA:	Fibrilación auricular
FC:	Frecuencia cardiaca
FEVI:	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
Hb:	Hemoglobina
Hcto:	Hematocrito
HR:	Hazard Ratio

IC:	Insuficiencia cardiaca
IECA:	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IM:	Insuficiencia mitral
IQR:	Rango intercuartílico
LVEDD:	Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo
MADIT – CRT:	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MP:	Marcapasos
MP – TRC:	Marcapasos resincronizador
ms:	Milisegundos
MUSTIC:	MULTisite STImultaion in Cardiomiopathy
NYHA:	New York Heart Association
RAFT:	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE:	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
SNS:	Sistema nervioso simpático
SRAA:	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCIV:	Trastorno de conducción intraventricular
TFG:	Tasa de filtrado glomerular
TMO:	Tratamiento médico óptimo
TRC:	Terapia de resincronización cardiaca
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo
VTDVI:	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI:	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
6MWT:	Test de la marcha

## **RESUMEN**

---





## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico asociado con una elevada morbimortalidad provocado por una anomalía en la estructura o función cardíaca. La terapia de resincronización cardíaca es actualmente un tratamiento bien establecido en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, QRS prolongado y presencia de disfunción ventricular izquierda a pesar de tratamiento médico óptimo.

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional que incluyó un total de 328 pacientes que habían sido sometidos al implante de un dispositivo de estimulación biventricular entre 2001 y 2015 en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Se evaluaron los cambios ecocardiográficas a través de las medidas disponibles y los eventos cardiovasculares durante un seguimiento a largo plazo.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R (CRAN-R).

### RESULTADOS:

Se demostró durante un seguimiento medio de 3 años mejoría del remodelado ventricular izquierdo, con aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reducción del volumen telesistólico ventricular izquierdo, especialmente durante el primer año, pero manteniéndose a largo plazo. Se observó cómo los pacientes que presentaban mejor remodelado estructural también presentaban mejor pronóstico clínico, y el disponer de mayor número de medidas ecocardiográficas podría permitir establecer una predicción dinámica de su supervivencia de forma individualizada. Se identificó la etiología isquémica como la variable asociada a peor remodelado estructural y mayor mortalidad.

CONCLUSIONES:

La terapia de resincronización cardíaca produce un remodelado cardíaco inverso durante el primer año que se mantiene a largo plazo. Las variaciones de las medidas ecocardiográficas han permitido identificar mejor los predictores de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca durante un seguimiento a largo plazo en práctica clínica real.

PALABRAS CLAVE: terapia de resincronización cardíaca, remodelado ventricular inverso, mortalidad, insuficiencia cardíaca

## ABSTRACT

### INTRODUCTION:

Heart failure is a clinical syndrome associated with high morbidity and mortality caused by a structural and/or functional cardiac abnormality. Cardiac resynchronization therapy is currently a well established treatment in patients with symptomatic heart failure, wide QRS and left ventricular dysfunction despite optimal medical treatment.

### MATERIAL AND METHODS:

The study included 328 heart failure patients with a cardiac resynchronization therapy between 2001 and 2015 from Cardiology Department of the Hospital Clínico Universitario of Santiago. Left ventricular remodeling (ejection fraction and left ventricular end-systolic volume), heart failure hospitalizations and mortality were studied during long-term follow-up. All the analyzes were carried out with the statistical package R (CRAN-R).

### RESULTS:

During the 3-year follow-up period, improvement of left ventricular remodeling was demonstrated, with an increase in left ventricular ejection fraction and reduction in left ventricular end-systolic volume, especially during the first year, but remaining long-term. It was observed that patients who presented better structural remodeling, also they had a better clinical prognosis. Besides, the variations of the ejection fraction of each individual over time allows establishing a dynamic prediction of individualized survival. The ischemic etiology was identified as the variable associated with worse structural remodeling and higher mortality.

**CONCLUSIONS:**

Cardiac resynchronization therapy improves inverse cardiac remodeling during the first year, but it is observed during long term of follow-up. The variations of the echocardiographic measurements have allowed to identify the predictors of mortality and heart failure hospitalization in real clinical practice.

**KEY WORDS:** cardiac resynchronization therapy, reverse ventricular remodeling, mortality, heart failure

# 1. INTRODUCCIÓN

---



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Insuficiencia Cardíaca

#### 1.1.1 Definición, epidemiología y clínica de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por una reducción del gasto cardíaco o un incremento de las presiones intracardíacas con el reposo o con el estrés, debido a una anomalía en la estructura o función cardíaca. La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un tratamiento bien establecido en pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) reducida y anchura de QRS prolongada basado en la optimización de la sincronía ventricular tras la optimización del tratamiento farmacológico. Estos dispositivos han demostrado mejorar el estado funcional, reducir las hospitalizaciones y la mortalidad de estos pacientes, así como provocar remodelado ventricular inverso durante el seguimiento<sup>1</sup>.

La IC es actualmente uno de los problemas sanitarios más frecuentes, costosos, incapacitantes y letales en nuestra sociedad, con una mortalidad superior a la mayoría de los cánceres<sup>2-5</sup>. Es una importante causa de mortalidad a corto – medio plazo, y de reingresos hospitalarios (5% de los ingresos hospitalarios urgentes), así como de pérdida de la calidad de vida<sup>5</sup>. Recientemente en el registro europeo de IC se ha publicado que la tasa de mortalidad por todas las causas anual es del 17.4%, y la de hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el primer año del 43.9%<sup>6</sup>. Además, se asocia a un elevado consumo de recursos económicos relacionados con el tratamiento crónico de la IC, que oscila entre el 1 y 2% de los gastos sanitarios directos en países industrializados<sup>7</sup>. Actualmente en España, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular<sup>8</sup>. En la **figura 1** se muestra la evolución de la IC a lo largo del tiempo, las alteraciones cardíacas asintomáticas, tanto en la estructura como en la función cardíaca, son las precursoras de la IC sintomática que empeora el pronóstico a lo largo del

seguimiento. Los síntomas de la IC se clasifican en síntomas típicos y menos típicos, y los signos en más específicos y menos específicos, estos se resumen en la **tabla 1**.

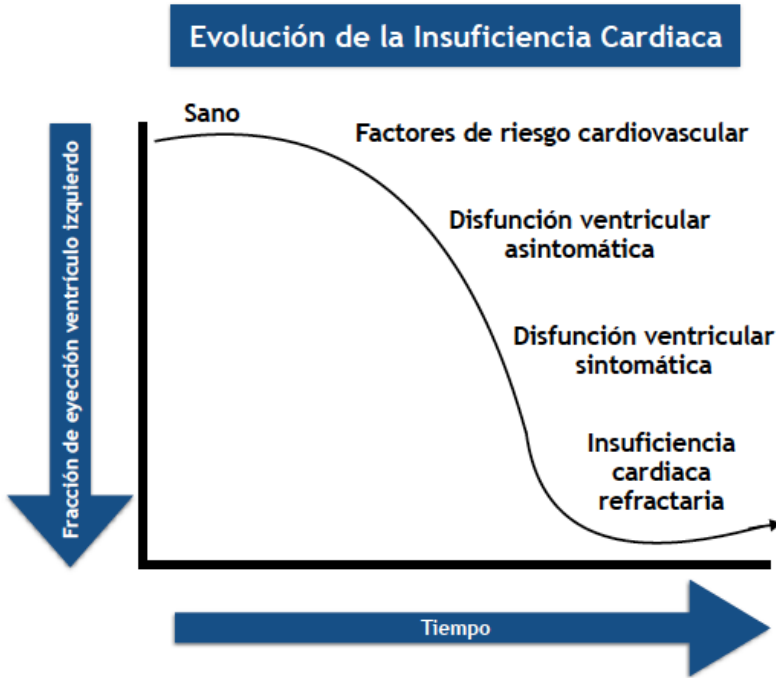


Figura 1. Curso evolutivo de la insuficiencia cardíaca a lo largo del tiempo

Sin embargo, a pesar de los avances en la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la IC, su prevalencia continúa aumentando, alcanzando el 1 - 2% de la población general, y hasta el 10% de la población a partir de la séptima década de la vida<sup>2</sup>. Así, aproximadamente una de cada cinco personas desarrollará IC a lo largo de su vida<sup>9,10</sup>. La media de edad de los pacientes que desarrollan IC en los países desarrollados es de 75 años<sup>11</sup>; con una incidencia mayor en varones a edades más tempranas, pero con similar prevalencia en ambos sexos entre las personas de edad más avanzada<sup>12</sup>. En los próximos años, la prevalencia de la IC irá en aumento, debido al envejecimiento de la población, la eficacia de los tratamientos con reducción de la mortalidad y las mejoras en prevención secundaria de los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo, etiología principal de la IC<sup>2</sup>.



**Tabla 1.** Diagnóstico de la IC basado en síntomas y/o signos

<b>SÍNTOMAS</b>	<i>Típicos</i>	Fatiga, cansancio, más tiempo hasta la recuperación tras el ejercicio Disnea Disnea paroxística nocturna Ortopnea Disminución de la tolerancia al ejercicio Inflamación de tobillos
	<i>Menos típicos</i>	Mareo Síncope Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión Decaimiento Palpitaciones Bendopnea
<b>SIGNOS</b>	<i>Más específicos</i>	Tercer tono (ritmo de galope) Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Impulso apical desplazado lateralmente
	<i>Menos específicos</i>	Aumento de peso Pérdida de peso Pérdida de tejido Soplo cardíaco Edema periférico Crepitantes pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

### 1.1.2. Clasificación de la insuficiencia cardíaca

La diferenciación fundamental de la IC se hace a partir de la FEVI. Esta clasificación tiene importancia en el pronóstico y en el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, los valores de FEVI y los intervalos normales dependen de la técnica de imagen utilizada, el método de análisis y el operador. También se debe tener en cuenta que la gravedad de los síntomas puede estar mal correlacionada con la FEVI y que, pese a haber una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas de carácter leve todavía pueden presentar un riesgo absoluto relativamente alto de hospitalización y

muerte. Actualmente, la clasificación de IC según las Guías Europeas de IC de 2016<sup>1</sup>, engloba 3 grupos según la FEVI:

- IC con FEVI preservada ( $\geq 50\%$ )
- IC con FEVI reducida ( $<40\%$ )
- IC con FEVI en rango medio (40-49%)

Pero, existen otras clasificaciones como la clasificación funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* basada en la gravedad de los síntomas y actividad física<sup>1</sup>:

- Clase I: Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
- Clase II: Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
- Clase III: Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor de lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
- Clase IV: Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan

### **1.1.3. Etiopatogenia de la insuficiencia cardiaca**

La IC constituye la vía final común de muchas patologías, y afectará a parámetros hemodinámicos, consumo de oxígeno y capacidad de esfuerzo<sup>13</sup>. Se trata de un trastorno progresivo que afecta a la estructura o función cardiomiocitaria de forma hereditaria o tras un evento, ya sea de forma aguda o gradualmente. En estadios iniciales de la enfermedad se produce una modificación compensatoria para mantener la FEVI y el gasto cardíaco por la Ley de Frank - Starling. Pero progresivamente se desarrollará una pérdida de la contractilidad, con dilatación y pérdida de la geometría elipsoidal del VI, así como incremento de las presiones intraventriculares y desarrollo de insuficiencia mitral (IM) funcional, con aumento del estrés de la pared ventricular y con retraso de la función de los músculos papilares, incrementando la IM funcional<sup>14,15</sup>. Estos cambios estructurales están asociados a alteraciones bioquímicas que provocan también alteraciones en la contractilidad y relajación cardíacas, por afectación de los cardiomiocitos y de la matriz extracelular. Estos factores neurohormonales

endógenos, noradrenalina, angiotensina II, aldosterona, endotelina, vasopresina afectan tanto al remodelado ventricular, como al desarrollo clínico de IC<sup>16,17</sup>.

En las últimas décadas se han producido numerosos avances en el tratamiento farmacológico de la IC con FEVI reducida. Estos tratamientos actúan sobre el bloqueo neurohormonal endógeno principalmente [(sistema renina – angiotensina - aldosterona (SRAA) y sistema nervioso simpático (SNA)]. Los resultados de los estudios SOLVD, CONSENSUS, COPERNICUS y RALES<sup>18-21</sup>, demostraron inicialmente la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / antagonista del receptor de angiotensina II (IECA / ARA – II), beta - bloqueantes (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoide (ARM), respectivamente, reduciendo los síntomas, la mortalidad y hospitalizaciones por IC en pacientes con IC crónica con disfunción ventricular izquierda<sup>22</sup>. Sin embargo, a pesar de estos avances farmacológicos, la mortalidad de estos pacientes permanecía elevada. Esto llevó al desarrollo de terapias no farmacológicas; como los desfibriladores automáticos implantables (DAI) y las TRC. El DAI es efectivo en la prevención de bradiarritmias y tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Por otro lado, la importancia de la TRC radica en la mejora de la función cardíaca y los síntomas, y en la reducción de la mortalidad de pacientes con IC.

El trasplante cardíaco y la asistencia mecánica circulatoria son las opciones terapéuticas para pacientes seleccionados con IC crónica en estadios más avanzados de la enfermedad<sup>1</sup>. Más recientemente, nuevos fármacos se han desarrollado en el tratamiento de la IC. La ivabradina y el sacubitrilo - valsartán, que han demostrado beneficio pronóstico en este grupo de pacientes, ya se han incorporado en el tratamiento farmacológico de los pacientes con IC<sup>23-25</sup>.

## **1.2. Terapia de resincronización cardíaca**

### **1.2.1. Definición de terapia de resincronización cardíaca**

La TRC produce un remodelado reverso, con reducción de los volúmenes ventriculares izquierdos con mejoría de la FEVI, así como reducción del índice de esfericidad y de la severidad de la IM independiente de la etiología de la disfunción ventricular. El mecanismo exacto por el que se producen estos cambios todavía no se ha establecido. Pero estos cambios han demostrado mejorar la supervivencia, la calidad de vida y el estado funcional de un

determinado subgrupo de pacientes con IC a través de una contracción ventricular más efectiva y sincrónica<sup>26,27</sup>.

Tras los resultados favorables y consistentes de estudios prospectivos y aleatorizados de la TRC en IC con FEVI reducida, las guías americanas del 2002<sup>28</sup> y europeas del 2005<sup>29</sup> indicaron por primera vez el implante de la TRC para el manejo de la IC, siendo actualmente una herramienta esencial para el manejo de la IC crónica sintomática con FEVI reducida, bajo tratamiento médico óptimo tolerado. Posteriormente se han ido aumentando las recomendaciones de su indicación, aunque ha habido múltiples modificaciones, fundamentalmente en relación a la duración del QRS.

La TRC es un tratamiento que se aplica para el restablecimiento de la contracción sincrónica entre la pared libre del VI y el tabique interventricular, en un intento de mejorar el gasto cardiaco y mejorar la estructura y función del VI en pacientes con IC crónica. Esto es debido a que numerosas alteraciones de la conducción cardiaca se asocian con la presencia de disfunción ventricular significativa y provocan alteraciones en la contracción ventricular con alteraciones del llenado ventricular izquierdo, reduciendo la contractilidad e incrementando la IM. Con el tiempo, la progresiva dilatación del VI provoca que se vuelva más esférico, con un índice de esfericidad (eje largo/eje corto)  $> 1$ . Este remodelado del VI provoca un desplazamiento apical de los músculos papilares y dilatación ventricular, provocando tenting de la válvula mitral generando IM, que además se incrementa por la dilatación del anillo mitral y la reducción de la función sistólica.

La TRC ayuda a restaurar la sincronización AV, interventricular e intraventricular, mejorando la FEVI, el remodelado inverso del VI, con una reducción de los volúmenes ventriculares y reduciendo de forma secundaria la IM funcional. Sin embargo, el cómo la TRC afecta a la fisiología y anatomía cardiacas, así como los cambios en la clase funcional todavía no se ha podido explicar con precisión, y probablemente varía de un paciente a otro y en un mismo paciente a lo largo del tiempo.

En el momento actual, la TRC ha demostrado ser una terapia efectiva en pacientes con IC crónica sintomática con FEVI reducida, bajo tratamiento farmacológico máximo tolerado y con duración del QRS prolongada, especialmente con una morfología de BRIHH<sup>1</sup>. Sus beneficios son aditivos a la terapia farmacológica de la IC en similar o mayor magnitud<sup>30</sup>. Además de la mejoría en el remodelado ventricular, la TRC produce una mejoría de la sintomatología, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia de estos

pacientes<sup>31</sup>; aunque hay menor unanimidad sobre sus efectos beneficiosos en pacientes con fibrilación auricular (FA), y en pacientes con bloqueo de rama derecha del haz de his (BRDHH) o trastorno de conducción intraventricular (TCIV)<sup>32</sup>.

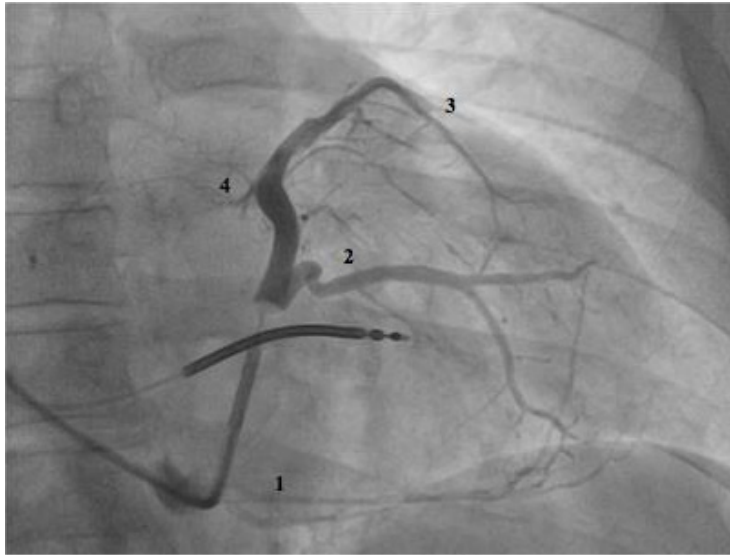
La respuesta a la TRC es muy heterogénea y en ocasiones la respuesta clínica y ecocardiográfica puede no coincidir; así entre el 30 y 40% de los pacientes con TRC implantado no presentan respuesta adecuada<sup>33-36</sup>.

### **1.2.2. Implante y configuración de la terapia de resincronización cardiaca**

La configuración del sistema de estimulación biventricular consiste en un electrodo implantado dentro del ventrículo derecho y otro electrodo a nivel de la pared libre del ventrículo izquierdo, donde deberían localizarse la activación eléctrica ventricular más precoz y más tardía, respectivamente. El objetivo del mismo es reducir el asincronismo del VI y mejorar la eficacia de la contracción y el gasto cardiaco.

El electrodo AD se implanta según el ritmo basal del paciente, localizado a nivel de la orejuela derecha. El electrodo del VD se implanta con una localización septal o apical, sin observarse diferencias en relación al remodelado, ni eventos clínicos en cualquiera de las dos posiciones<sup>37,38</sup>. El electrodo de VI se implanta mediante la canulación del seno coronario con un catéter guía. En la **figura 2** se muestra una angiografía del seno coronario. Esto puede no resultar fácil en numerosas ocasiones debido a la anatomía variable del seno venoso coronario, a la imposibilidad de conseguir parámetros eléctricos aceptables y la heterogeneidad en la secuencia de activación eléctrica de los pacientes. Se ha demostrado que se debería evitar la estimulación apical por la peor respuesta observada<sup>37</sup>. Así mismo se prefiere una localización lateral o postero-lateral para obtener una sincronía adecuada<sup>37</sup>, ya que ésta ha sido identificada como la de mayor retraso en la mayoría de los pacientes y ha demostrado una mejoría de los parámetros hemodinámicos del VI. Sin embargo la región de activación eléctrica más tardía puede variar; así, la identificación de la localización óptima de implante del electrodo del VI con mapeo electroanatómico ha demostrado una fuerte asociación con el mejor remodelado reverso y la mejoría de calidad de vida<sup>39,40</sup>. A lo largo de los años se han producido mejoras en la programación de la estimulación ventricular, la adición de algoritmos automáticos de optimización e incluso el desarrollo de nuevos electrodo más versátiles que permiten la programación del vector de estimulación, como los electrodos de estimulación multipunto que permiten optimizar el sincronismo ventricular y, sobre todo,

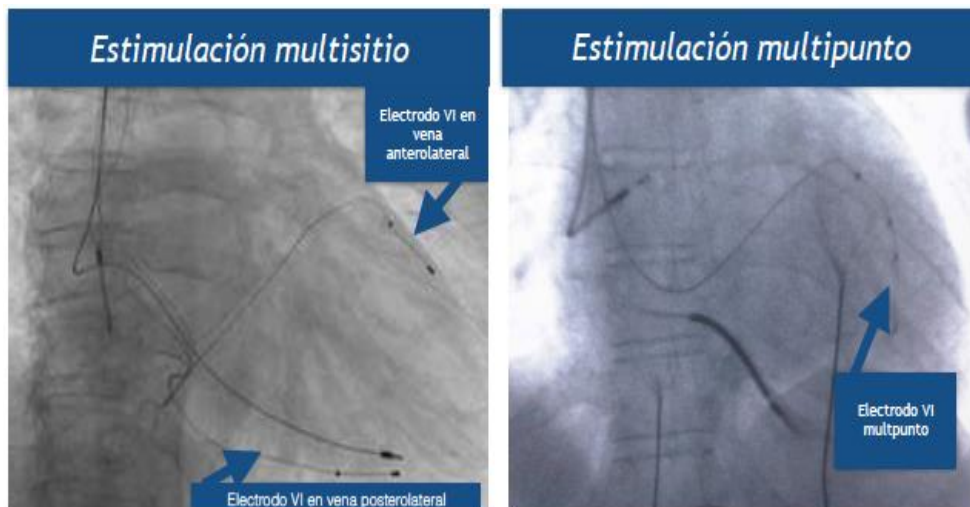
estimular desde dos puntos separados del VI. Así como el desarrollo de algoritmos para la detección fiable de los episodios de descompensación de la IC y de FA<sup>41</sup>.



**Figura 2.** Imagen de angiografía oclusiva de seno coronario de nuestro centro. 1: vena cardiaca media; 2: vena cardiaca lateral; 3: vena cardiaca anterior; 4: vena cardiaca de Marshall

Los electrodos de VI multipunto permiten configuraciones variadas, lo que ha permitido reducir significativamente la tasa de complicaciones peri y post implante, y contribuir a mejorar el rendimiento hemodinámico, con reducción del riesgo de estimulación apical, así como también un menor riesgo de estimulación del nervio frénico<sup>42-46</sup>. La estimulación multipunto permite una activación rápida y homogénea del ventrículo izquierdo a través de 2 polos, y ha demostrado un mayor remodelado reverso con buenos resultados en aquellos pacientes con ausencia de respuesta a la TRC inicialmente<sup>46-49</sup>. Además, el diseño actual del electrodo permite un reposicionamiento anatómico para asegurar la captura del VI. Así, en el estudio de *Zanon et al*, se comparó la eficacia de este sistema durante casi un año con otros dos sistemas convencionales. En el primer grupo se implantó un dispositivo de TRC convencional, en el segundo grupo se implantó el TRC convencional con optimización hemodinámica de los parámetros AV y VV con el algoritmo QuickOptic, y en el tercer grupo se realizó optimización de electrodos de estimulación multipunto. Durante el periodo de seguimiento se valoró la respuesta clínica (clase funcional NYHA y ausencia de eventos

clínicos) y la mejoría estructural con reducción del 15% del VTSVI; obteniéndose mejores resultados en el grupo de la estimulación multipunto asociada a la optimización del punto de estimulación ventricular izquierda<sup>50</sup>.



**Figura 3.** Imágenes angiográficas de la estimulación multisitio y la estimulación multipunto de la TRC de nuestro centro

En la **figura 3** se observa a través de imágenes angiográficas las diferencias entre la estimulación multisitio y la estimulación multipunto de la TRC en pacientes de nuestro centro, permitiendo modificar los patrones de activación eléctrica en comparación con la estimulación biventricular convencional. Por un lado la estimulación multisitio con 2 electrodos ha mostrado conseguir un remodelado ventricular inverso, pero actualmente esta estimulación multistio se podría realizar mediante estimulación multipunto con electrodos cuadripolares en la mayoría de los casos, mostrando resultados superiores a los observados en la estimulación en un único punto. Además, el uso de algoritmos como el sensor de contractilidad SonR o el algoritmo de TRC Adaptive podrían ser útiles en la optimización de los intervalos AV y VV de forma automática (**figura 4**). Se han observado resultados positivos en los estudios TRC Adaptive y MINERVA, mejorando la respuesta a la TRC en pacientes con FA a través de los algoritmos basados en el dispositivo para optimización del retraso AV o la finalización de la arritmia<sup>53-55</sup>.

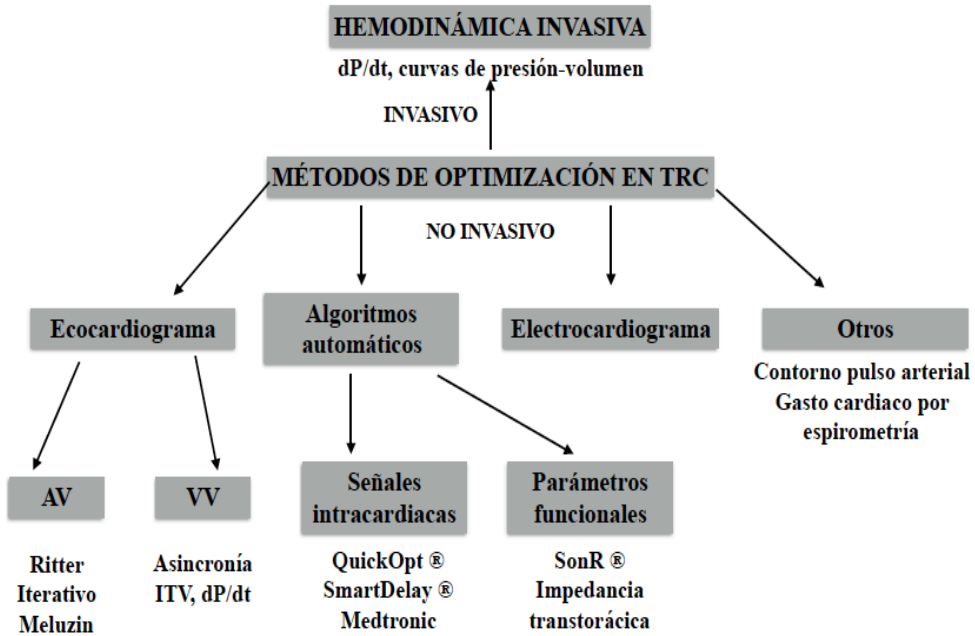


Figura 4. Métodos de optimización de los intervalos de estimulación AV y VV

A pesar de los beneficios de la TRC y los avances observados en los electrodos, el procedimiento de implante de la TRC no está exento de complicaciones. Aunque la tasa de éxito del implante es elevada, próxima al 95%, existen varias complicaciones, algunas de ellas de riesgo vital. Las complicaciones descritas con más frecuencia por orden de incidencia son: dislocaciones del electrodo, complicaciones mecánicas (disección o perforación del seno coronario, derrame o taponamiento pericárdico, neumotórax, hemotórax), infecciones y mortalidad periprocedimiento (< 0.5%)<sup>56,57</sup>.





Figura 5. Radiografía de tórax después del implante de dispositivo de DAI - TRC de nuestro centro

### 1.2.3. Indicaciones de terapia de resincronización cardíaca

La TRC es un tratamiento beneficioso en pacientes con IC crónica sintomática (NYHA II - IV) bajo tratamiento médico óptimo tolerado, con FEVI reducida y QRS ancho, demostrando mejoría en la calidad de vida, clase funcional, además de mejoría en la estructura y función cardíaca, con aumento de la supervivencia y reducción de las hospitalizaciones por IC; sumado al efecto aditivo del tratamiento farmacológico<sup>30</sup>. Así en el manejo de los pacientes con IC crónica se inician fármacos que bloquean el SRAA y SNS, y ante la persistencia de síntomas con tratamiento médico óptimo tolerado se indica el implante del dispositivo en aquel grupo de pacientes que cumplan los criterios según las guías de práctica clínica<sup>51</sup>. Este genera además una mejoría hemodinámica que permite continuar optimizando el tratamiento médico durante el seguimiento<sup>58</sup>.

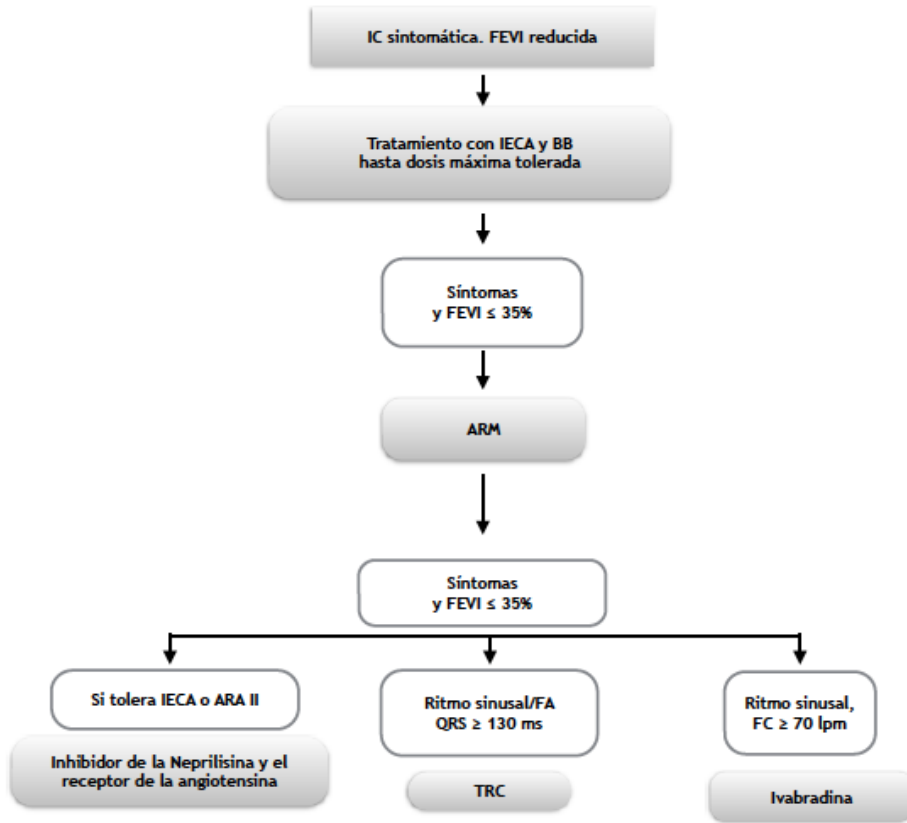


Figura 6. Algoritmo de tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática y FEVI reducida.

Ha existido cierta heterogeneidad en la selección de pacientes candidatos a TRC en los diferentes estudios clínicos desarrollados, pero en todos ellos debían ser pacientes con IC con FEVI reducida sintomática y QRS prolongado. Sin embargo, el punto de corte de la FEVI ha sido diferente de unos estudios a otros y ha variado a lo largo del tiempo, como también se ha modificado el punto de corte de la anchura del QRS. Además, el uso de la TRC no ha sido objetivo de estudios randomizados en pacientes con FA permanente.

Actualmente las recomendaciones para implante de TRC de acuerdo con las Guías Europeas de IC de Práctica Clínica<sup>1</sup> se recogen en la siguiente tabla donde se indican las clases de recomendación y nivel de evidencia en función de la morfología y duración del

QRS, ritmo de base del paciente. Además de sus indicaciones en pacientes que presentan bloqueo AV completo y disfunción ventricular izquierda (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Indicaciones del implante de TRC en pacientes con IC crónica

<p>Clase de recomendación III, nivel de evidencia A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La TRC está contraindicada para los pacientes con anchura de QRS &lt; 130 ms</li> </ul>
<p>Clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede considerar la TRC para los pacientes con FEVI baja que tienen un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un empeoramiento de la IC a pesar de tratamiento médico óptimo y tienen un porcentaje alto de estimulación del VD</li> <li>• Se puede considerar la TRC para pacientes con IC sintomáticos, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología del QRS distinta de BRIHH, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir tratamiento médico óptimo, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad</li> </ul>
<p>Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe considerar la TRC si el paciente está en FA con FEVI ≤ 35% y NYHA III-IV pese a tratamiento óptimo, y tiene una duración del QRS ≥ 130 ms, siempre que se disponga de captura biventricular o se espera que el paciente vuelva a ritmo sinusal</li> <li>• Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y morfología de QRS distinto al BRIHH, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir tratamiento óptimo</li> </ul>
<p>Clase de recomendación I, nivel de evidencia B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología de BRIHH, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir tratamiento óptimo</li> </ul>
<p>Clase de recomendación I, nivel de evidencia A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda la TRC en pacientes sintomáticos con IC, con ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y morfología de BRIHH, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir tratamiento médico óptimo</li> <li>• Se recomienda la TRC, en lugar de marcapasos univentricular, para pacientes con IC y FEVI baja, independientemente de la clase NYHA, que tienen una indicación para marcapasos ventricular y BAV de alto grado</li> </ul>

#### 1.2.4. Evolución histórica de la terapia de resincronización cardiaca

La historia de la TRC se desarrolló a partir de los avances de los marcapasos cardiacos. Estos comienzan en 1932 cuando Hyman desarrolló el primer marcapasos artificial, que se trataba de un estimulador eléctrico cardiaco externo<sup>59</sup>.

Pero no fue hasta 1958 cuando se implantó el primer electrodo endocárdico en el Hospital Karolinska de Estocolmo en un varón de 57 años por BAV completo<sup>60</sup>, y posteriormente en 1963, Lagergreen desarrolló el prototipo de marcapasos actual<sup>61</sup>. De Teresa et al fueron los primeros en implantar marcapasos DDD con el electrodo ventricular en la pared libre del VI en cuatro pacientes sometidos a recambio valvular aórtico y con BRIHH, observándose una mejoría del rendimiento ventricular<sup>62</sup>. A comienzos de la década de los 90 fue cuando nació la estimulación biventricular para el tratamiento de la IC. Mower et al<sup>63</sup> fue el primero en usar marcapasos biventriculares para el tratamiento de la disfunción miocárdica en presencia de

BRIHH y más tarde, se usó un marcapasos multicameral para el manejo de la IC demostrando una mejoría de los parámetros hemodinámicos con reducción de las presiones capilares pulmonares e incremento de la presión del pulso y del gasto cardíaco, con mejoría de la FEVI. En este estudio además se evaluó el intervalo AV, observándose que la reducción de este se asociaba a una reducción del  $dP/dt$  con una menor duración de la anchura del QRS<sup>64</sup>.

Desde entonces se ha incrementado el conocimiento de la fisiopatología de la IC y se han desarrollado varios ensayos controlados, prospectivos y aleatorizados que han contribuido a establecer, aunque con numerosas incertidumbres, las indicaciones del implante de la TRC en pacientes con IC con FEVI reducida como terapia adyuvante al tratamiento farmacológico. Los estudios iniciales fueron restringidos a pacientes con IC en clase funcional más avanzada, III y IV de la NYHA, y posteriormente se evaluó su efectividad en pacientes menos sintomáticos.

En 2001, *MUSTIC* (MULTISITE STIMULATION IN CARDIOMIOPATHY) fue el primer estudio multicéntrico, controlado que demostró la superioridad de la estimulación biventricular frente a la no estimulación en 67 pacientes con IC crónica con FEVI  $\leq 35\%$  en ritmo sinusal con trastorno de conducción intraventricular (QRS  $\geq 150$ ms), en clase funcional III de la NYHA y distancia recorrida en el test de la marcha (6MWT)  $< 450$  m. En los pacientes con TRC se produjo un aumento de la distancia recorrida en el test de la marcha, pero también mejoría de la calidad de vida, de la clase funcional, consumo pico de oxígeno y reducción de las hospitalizaciones por IC en el seguimiento, que se observó a las 12 meses y se mantuvo a los 24 meses<sup>65</sup>. Además del beneficio clínico observado desde el inicio de la utilización de la TRC, se demostró en varios estudios el efecto sobre el remodelado del VI, independientemente de la respuesta clínica<sup>33,66</sup>.

Posteriormente en el estudio *MIRACLE*<sup>27</sup> se incluyeron de forma aleatorizada, doble ciego a 453 pacientes en IC en clase funcional III y IV de etiología isquémica y no isquémica con FEVI  $\leq 35\%$  y QRS  $\geq 130$  ms, randomizándose a TRC (228 pacientes) o tratamiento farmacológico óptimo (225 pacientes) durante 6 meses. Los pacientes tratados con TRC además del tratamiento farmacológico, mostraban una mejoría de la clase funcional, calidad de vida, capacidad de ejercicio, FEVI y reducción del número de hospitalizaciones durante el seguimiento, comparado con los pacientes bajo tratamiento médico sólo.

El estudio *CARE - HF* (CARDIAC RESYNCHRONIZATION IN HEART FAILURE) es un estudio randomizado, multicéntrico donde se comparó también el efecto del tratamiento médico

óptimo con el MP - TRC en 813 pacientes en clase funcional III - IV de la NYHA con disfunción sistólica ( $FEVI \leq 35\%$ ) y asincronía cardíaca durante un seguimiento de casi 2 años y medio. Se observó una reducción del 37% sobre la mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC (HR 0.63; CI 95% 0.51-0.77,  $p < 0.001$ ). Además también se demostró una mejoría del remodelado ventricular con reducción del VTSMV, reducción de la severidad de la IM e incremento de la FEVI<sup>67</sup>. El estudio de extensión, con un seguimiento medio de 37.4 meses, demostró también una reducción de mortalidad por IC y por muerte súbita<sup>68</sup>.

Paralelamente al desarrollo de la TRC, y debido a que los pacientes con IC tienen un riesgo aumentando de muerte súbita, se fueron desarrollando ensayos clínicos con DAI en prevención primaria y secundaria, demostrándose una reducción de la mortalidad. El DAI fue diseñado para tratar taquiarritmias ventriculares y por tanto, es efectivo en prevenir la muerte súbita<sup>69</sup>. Así varios estudios avalaron el tratamiento combinado del dispositivo de DAI - TRC en pacientes con IC avanzada con FEVI severamente reducida, por reducción de la mortalidad y de la hospitalización por IC. Sin embargo, recientes estudios en pacientes con IC de etiología no isquémica e indicación de TRC, han demostrado que el DAI puede que no ofrezca un beneficio adicional a la TRC en prevención primaria<sup>70,71</sup>.

El estudio *MIRACLE - ICD* fue el primer trabajo que estudió la adición de la TRC al DAI en 369 pacientes en clase funcional III - IV con  $FEVI \leq 35\%$ , en ritmo sinusal con  $QRS > 130$  mg. En el grupo control había 182 pacientes con DAI - TRC sin activación de la estimulación VI y 369 pacientes recibieron DAI - TRC con activación de la estimulación VI con un seguimiento de 6 meses. Se demostró en el grupo con DAI - TRC activado, una mejoría de la capacidad de ejercicio, clase funcional y calidad de vida<sup>72</sup>. El estudio *COMPANION* fue un ensayo clínico con tres grupos de tratamiento: DAI - TRC, MP - TRC y tratamiento médico óptimo solo. Se incluyeron 1520 pacientes con IC en NYHA III - IV de etiología isquémica o no isquémica, en ritmo sinusal y con  $QRS \geq 120$  ms bajo tratamiento farmacológico óptimo. Se observó que los pacientes con TRC tenían una reducción significativa del combinado de mortalidad global e IC del 20% frente a tratamiento médico óptimo durante un seguimiento medio de 16 meses. Además se demostró de forma significativa una reducción de mortalidad total al año del 36% ( $p = 0.003$ ) en los pacientes tratados con DAI - TRC frente al grupo de tratamiento médico óptimo; que no se observó cuando se comparó el grupo de MP - TRC con tratamiento médico óptimo ( $p = 0.059$ )<sup>73</sup>.

Tras el beneficio de la TRC observado en pacientes con IC y disfunción ventricular

izquierda en NYHA III/IV, varios estudios valoraron su beneficio en pacientes menos sintomáticos. Inicialmente el estudio *CONTAK CD*<sup>74</sup> fue el primero que demostró mejoría en el remodelado ventricular en pacientes en NYHA II. En este estudio se valoró la eficacia y seguridad de la TRC asociada a DAI en 490 pacientes con trastorno de conducción intraventricular con  $QRS \geq 120\text{ms}$  y arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular) con respecto a portadores de DAI solamente. La TRC se asoció con una reducción del 23% de mortalidad, 13% de hospitalizaciones por IC y 9% de las descargas apropiadas, aunque también mostró mejoría de las escalas de calidad de vida, clase funcional NYHA y en el test de la marcha. Además se observó una reducción significativa de los volúmenes del VI ( $p = 0.001$ ) e incremento de la FEVI del 5.1% en pacientes con DAI - TRC y del 2.8% en el grupo con DAI solo.

El estudio *MIRACLE ICD II* incluyó a 186 pacientes en clase II de la NYHA, en ritmo sinusal con un  $QRS \geq 130$  ms y con indicación establecida para DAI. En este estudio se observó un incremento de la FEVI y reducción de los volúmenes del VI, asociado a mejoría de la calidad de vida, test de la marcha y consumo de oxígeno<sup>75</sup>. *Moss et al* también demostraron en 1820 pacientes incluidos en el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (*MADIT-CRT*), beneficio del DAI - TRC frente a DAI con una reducción de la mortalidad total o ingresos por IC del 34%. Se trataba de pacientes en clase funcional I - II de la NYHA de etiología isquémica y clase funcional II de etiología no isquémica con  $FEVI \leq 30\%$  y duración del  $QRS \geq 130$  ms durante un seguimiento superior a 2 años. Además se observó una reducción de los volúmenes del VI y una mejoría de la FEVI<sup>76,77</sup>.

El estudio *REVERSE* (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) fue el primer estudio multicéntrico que demostró la eficacia de la TRC en pacientes con disfunción ventricular en clase funcional I (previamente sintomáticos) o II durante al menos 3 meses, en ritmo sinusal con  $QRS > 120$  ms, con  $FEVI < 40\%$  con indicación de DAI en prevención primaria bajo tratamiento médico óptimo. Se observó mejoría de los parámetros de remodelado ventricular (incremento de la FEVI) y reducción de las hospitalizaciones por IC; pero no demostró beneficio en relación a la calidad de vida, ni capacidad de ejercicio en los pacientes con TRC<sup>78</sup>. Durante el seguimiento a 5 años se demostró una supervivencia superior al 20% en los pacientes con TRC frente a aquellos que no la tenían, especialmente en pacientes con DAI - TRC<sup>79</sup>. Este mismo grupo identificó el

beneficio de la TRC en mejoría del remodelado y de eventos clínicos, tanto en pacientes con FEVI > 30%, como en aquellos con menor FEVI<sup>80</sup>. De forma similar el estudio Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (*RAFT*) comparó el DAI - TRC frente al DAI solo en 1798 pacientes con disfunción ventricular en clase funcional II - III, con QRS  $\geq$  120 ms o con estimulación ventricular con duración del QRS estimulado  $\geq$  200 ms con FEVI  $\leq$  30%. El objetivo primario de mortalidad total e ingresos por IC fue del 33.2% en el grupo de DAI - TRC y 40.3% en el grupo de DAI (HR 0.75; CI 95% 0.64 - 0.87,  $p < 0.001$ ) durante unos 40 meses de seguimiento<sup>81</sup>. Más recientemente, en un sub - análisis del estudio *RAFT* se valoró el beneficio de realizar up-grade a TRC en aquellos pacientes portadores de DAI que presentaban durante el seguimiento indicación de implante de TRC con bajo riesgo de complicaciones agudas<sup>82</sup>.

De la misma manera se ha observado que en pacientes con necesidad de estimulación ventricular permanente o frecuente que desarrollan síntomas de IC y tengan FEVI reducida, también sería beneficioso la estimulación biventricular. La estimulación continuada en el ápex del ventrículo derecho provoca alteración mecánica y eléctrica con un agravamiento persistente y progresivo de la FEVI<sup>26</sup>, y la TRC podría prevenir el desarrollo de estas alteraciones<sup>83-85</sup>. Sin embargo, los BAV de alto grado no habían sido incluidos en ningún estudio de TRC hasta el publicado por *Curtis et al*<sup>83</sup>. En 691 pacientes con necesidad de estimulación por marcapasos con FEVI  $\leq$  50% y NYHA I - III se aleatorizaron 1:1 a estimulación ventricular derecha y estimulación biventricular. Se observó una reducción de mortalidad, ingresos por IC y reducción de VTSVI en pacientes con estimulación biventricular superior al 97% en todos los tipos de bloqueos durante un seguimiento de poco más de 3 años. Además, la prevención de las bradiarritmias en aquellos pacientes que desarrollan IC con tratamiento médico óptimo también ha sido demostrado con el empleo de la TRC<sup>68</sup>.

También se han realizado estudios de TRC en pacientes con duración de QRS < 130 ms, con resultados desfavorables. En el estudio Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (*EchoCRT*) se demostró la ausencia de beneficio en pacientes con FEVI  $\leq$  35%, y duración del QRS < 130 ms y fue suspendido de forma prematura<sup>86,87</sup>.

Tabla 3. Diseño y resultados de los principales ensayos clínicos randomizados que evalúan la TRC

ESTUDIO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DISEÑO	RESULTADOS
MUSTIC	LVEF $\leq$ 35%, LVEDD > 60mm, NYHA III 6MWT <450 m QRS >150 ó QRS estimulado > 200 y FA	TMO vs TMO y DAI-TRC ó Estimulación VD en FA vs TMO y DAI-TRC	Mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT, consumo de O <sub>2</sub> , calidad de vida y clase NYHA
MIRACLE	LVEF $\leq$ 35%, LVEDD > 55mm, NYHA II-III, Ritmo sinusal QRS $\geq$ 130 ms	TMO vs TMO y DAI-TRC	Reducción de hospitalizaciones por IC Mejoría en la distancia en el 6MWT, FEVI, IM, calidad de vida y clase NYHA
PATH CHF	NYHA II-IV Ritmo sinusal QRS $\geq$ 120 ms	TMO vs TRC	Mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT y en el consumo pico de O <sub>2</sub>
MIRACLE ICD	FEVI $\leq$ 35%, NYHA II-IV Ritmo sinusal QRS > 130 mg	DAI vs DAI-TRC	Mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT, calidad de vida, hospitalización por IC, aumento de la FEVI y reducción de los volúmenes del VI
CONTAK CD	FEVI $\leq$ 35%, NYHA II-IV Ritmo sinusal QRS > 120 mg	DAI vs DAI-TRC	Mejoría en el consumo pico de O <sub>2</sub> , distancia recorrida en el 6MWT, calidad de vida y clase funcional NYHA
CARE-HF	FEVI $\leq$ 35% NYHA III-IV Ritmo sinusal QRS $\geq$ 150 ms o > 120 mg y asincronía en el ecocardiograma	TMO vs MP-TRC	Reducción de la mortalidad por todas las causas y de la hospitalización cardiovascular
COMPANION	FEVI $\leq$ 35%, NYHA III-IV Ritmo sinusal QRS > 120 mg	TMO vs TMO y DAI-TRC vs TMO y MP-TRC	Reducción de la mortalidad por todas las causas y la hospitalización en el grupo de TRC (DAI-TRC y MP-TRC)
MADIT-CRT	FEVI $\leq$ 30%, NYHA I-II Ritmo sinusal QRS $\geq$ 150 ms	TMO y DAI vs TMO y DAI-TRC	Reducción del objetivo combinado de mortalidad u hospitalización por IC
RAFT	FEVI $\leq$ 30%, NYHA II-III Ritmo sinusal ó Fibrilación Auricular QRS $\geq$ 120 ms ó QRS estimulado $\geq$ 200 ms	TMO y DAI vs TMO y DAI-TRC	Reducción de la mortalidad y hospitalización por IC
REVERSE	FEVI < 40%, NYHA I-II Ritmo sinusal QRS > 120 ms	TMO y TRC-ON vs TMO y TRC-OFF	Reducción de la hospitalización por IC y el empeoramiento clínico
ECHO-CRT	FEVI $\leq$ 35%, NYHA I-II-III-IV QRS < 130 ms	TMO vs TRC	TRC no disminuyó las hospitalizaciones por IC o la mortalidad total.



### 1.2.5. Respuesta clínica y ecocardiográfica a la terapia de resincronización cardiaca

Los objetivos principales del tratamiento de la IC es el alivio de los síntomas, mejorar la calidad de vida, evitar la progresión de la enfermedad, reducir las hospitalizaciones por IC y aumentar la supervivencia de los pacientes. Este beneficio se puede determinar también a través de varios parámetros ecocardiográficos. La mejoría de la FEVI y la reducción del VTSVI se han asociado con una reducción de la morbimortalidad. Sin embargo, este beneficio no es uniforme, debido a que aproximadamente en un tercio de los pacientes no se demuestra respuesta clínica y/o ecocardiográfica adecuada<sup>33-36,51,67,88</sup>. Actualmente la respuesta a la TRC se define como:

#### \* Respuesta Clínica.

La mejoría de los síntomas con una reducción de la clase funcional NYHA  $\geq 1$  durante el seguimiento es el parámetro más evaluado de respuesta clínica. Pero además de este, los test de calidad de vida, la supervivencia y la ausencia de hospitalizaciones por IC también han sido evaluados como parámetros de respuesta clínica en la mayoría de los estudios clínicos.

El test de ejercicio cardiopulmonar es una exploración fisiopatológica útil para medir la capacidad funcional y calidad de vida, pero que no se suele realizar en la mayoría de los estudios, debido a que requiere una alta experiencia y un elevado consumo de tiempo<sup>89</sup>. Sin embargo, sería el test más objetivo para valorar la mejoría en la capacidad de ejercicio (**tabla 4**).

Tabla 4. Efecto de la TRC en el consumo pico de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) (medido en ml/kg/minuto) y distancia recorrida en el 6MWT (medida la distancia en metros)

ESTUDIOS	CONSUMO PICO O <sub>2</sub> BASAL	CONSUMO PICO O <sub>2</sub> POST	DISTANCIA BASAL 6MWT	DISTANCIA POST 6MWT
MUSTIC	13.8 ± 4.4	16.2 ± 4.7	350 ± 109	399.2 ± 100.5
MIRACLE	14.0±3.5	+ 1.1	305±85	+ 39 (26 - 54)
MIRACLE ICD	13.3 ± 3.6	+ 1.1 (0.7 - 1.6)	243±129	+ 55 (43 - 75)
CONTAK CD	13.5 ± 0.2	14.4 ± 0.3	317 ± 5	353 ± 8

#### \* Respuesta ecocardiográfica.

Actualmente en base a numerosos estudios, se ha establecido como respuesta ecocardiográfica la reducción del VTSVI  $> 15\%$  y/o una mejoría en valor absoluto de la FEVI  $> 5\%$  a los 6 - 12 meses del implante del sistema de estimulación biventricular. Estos cambios

en los parámetros ecocardiográficos se han asociado a largo plazo con una reducción de la mortalidad, hospitalizaciones por IC y arritmias ventriculares<sup>26,90-93</sup>.

A lo largo de los años se ha investigado la capacidad predictiva de la respuesta a la TRC de varios parámetros ecocardiográficos obtenidos previamente al implante de la TRC para la selección adecuada de pacientes. En estudios iniciales se había demostrado que en presencia de BRIHH, un retraso superior a 130 ms entre el septo y la pared posterior en el eje paraesternal largo, estaba asociado con remodelado ventricular inverso<sup>94</sup>, sin embargo actualmente no está recomendado como criterio de selección para TRC. La utilidad de numerosos parámetros ecocardiográficos de asincronía fueron testados en el estudio PROSPECT que incluía a 426 pacientes para identificar criterios de selección a la TRC, sin embargo, presentaban una sensibilidad y especificidad insuficientes para poder ser utilizados como predictores de respuesta a la TRC<sup>26</sup>.

Actualmente la FEVI y el VTSVI son los parámetros que se usan de forma generalizada para la evaluación de la respuesta ecocardiográfica en pacientes con TRC<sup>93</sup>. Sin embargo otros parámetros ecocardiográficos de respuesta a la TRC han sido también evaluados en multitud de estudios. Asimismo el tamaño de la AI se ha identificado también como factor de severidad de la IC, debido a los cambios estructurales asociados a la elevación de las presiones intraventriculares; siendo un predictor de IC independiente de la geometría ventricular y la función sistólica y diastólica del VI. La TRC ha demostrado reducción del tamaño de la AI, y que esta reducción se asocia con menor riesgo de arritmias auriculares, especialmente de FA, mejoría de la clase funcional y de la supervivencia<sup>95,96</sup>. *Mathias et al* demostró que un remodelado izquierdo, con reducción del tamaño de la AI y del VTSVI se asociaba a una menor incidencia de IC (37%) y mortalidad (41%), en comparación a si sólo se producía remodelado en la AI o VI, o en ninguno de ellos<sup>97</sup>.

También la severidad de la IM fue valorada como respuesta a la TRC, con una mayor probabilidad de mortalidad cuanto mayor era el grado de IM posterior al implante<sup>98</sup>. También en pacientes con mayor IM previa a la TRC tenían un menor grado de remodelado ventricular inverso y mayor número de eventos arrítmicos en el seguimiento<sup>99</sup>.

La disfunción diastólica del VI también ha demostrado ser un predictor independiente de respuesta, observándose una respuesta paralela entre la reducción de la severidad de la disfunción diastólica con la mejoría clínica<sup>100</sup>. El doppler tisular y más recientemente, el strain y strain rate parecen ofrecer patrones característicos de respuesta a la TRC y también

podrían discriminar en la selección de los pacientes candidatos a la TRC<sup>97,101</sup>, pero todavía no ha sido generalizado su uso en la práctica clínica. También la resonancia magnética cardíaca (RMC), determinando el tamaño y la localización de la escara ha mostrado buena capacidad predictiva de respuesta. De ahí, la utilidad cada vez mayor de múltiples técnicas de imagen en la estratificación de riesgo en pacientes, especialmente con miocardiopatía no isquémica candidatos a TRC con o sin DAI<sup>103-105</sup>.

#### .- PREDICTORES DE RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La TRC ha demostrado gran heterogeneidad de respuesta de unos pacientes a otros y en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Actualmente un tercio de los pacientes que reciben TRC no presentan respuesta clínica y/o ecocardiográfica, con una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada; por esto motivo es fundamental identificar respondedores antes del implante. La respuesta a la TRC depende de múltiples factores, asociados a las características del paciente, factores asociados al dispositivo y a la localización anatómica del electrodo ventricular<sup>106-109</sup>. También, la menor afectación estructural identificada por ecocardiografía está fuertemente asociada a una mejor respuesta a la TRC<sup>110</sup>, y más recientemente el speckle tracking<sup>111</sup>, así como la presencia de un menor grado de fibrosis en la RMC<sup>104</sup> podrían ayudar a identificar a pacientes con mayor probabilidad de respuesta a la TRC. Por lo que la ausencia de respuesta, dependerá de factores pre-, peri- y post-implante de TRC<sup>109</sup>.

Los factores implicados en la respuesta a la TRC son múltiples y por ello, resulta crucial su identificación para una mejor selección de pacientes candidatos a la TRC y una vez implantado el dispositivo, para mejorar la respuesta. Los factores más asociados con respuesta se citan a continuación:

1- *Disfunción diastólica de VI y dilatación de AI* se asocian con IC crónica. La sobrecarga de presión o volumen asociada a la disfunción ventricular izquierda provoca una dilatación progresiva con fibrosis y remodelado eléctrico de la AI, así como alteraciones en el patrón diastólico por incremento de la presión intraventricular. Este incremento de tamaño de la AI se asocia con morbimortalidad cardiovascular, siendo un predictor independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares<sup>112,113</sup>. Por otro lado, en el estudio publicado por *Yu et*

al, se observó en pacientes respondedores una reducción del tamaño de la AI y mejoría de la función auricular valorada por el doppler transmitral<sup>114</sup>.

2- IM funcional significativa causada por el progresivo remodelado ventricular con dilatación del VI y reducción de la contractilidad, así como la dilatación del anillo mitral. La presencia de IM moderada – severa ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con IC a los que se les implanta el dispositivo de estimulación biventricular<sup>50,115</sup>, y su persistencia durante más de 3 meses tras el implante se asocia a peor respuesta a la TRC<sup>99</sup>.

La mayor gravedad de la IM se asocia con una elevada mortalidad y morbilidad cardiovascular, con menor capacidad funcional y menor respuesta a la TRC. Sólo aproximadamente un tercio de los pacientes con IM moderada o severa previa al implante, presentan un grado de IM no significativa posterior al implante. Asimismo, el 40% de los pacientes que responden a la TRC presentan una reducción de la severidad de la IM<sup>99,116</sup>. El mecanismo por el que se reduce el grado de IM es debido a la mejoría de los parámetros de función sistólica por la sincronía biventricular con restauración de la geometría y función del anillo mitral, y la activación mecánica coordinada de los músculos papilares con mejoría de los parámetros de función diastólica del VI<sup>117,118</sup>. Recientemente, el Mitraclip ha demostrado ser un tratamiento seguro y efectivo en pacientes con IM significativa no respondedores inicialmente a la TRC, con bajo riesgo de complicaciones periprocedimiento y mejoría clínica que se mantiene a largo plazo<sup>119,120</sup>.

3- Posición anatómica del electrodo ventricular izquierdo en el seno coronario. El objetivo de la TRC es activar las regiones más retrasadas eléctricamente, lo cual podría ser evaluado usando electrogramas intracardiacos para determinar la localización más adecuada, o mediante RMC identificando las zonas de fibrosis<sup>39,40,121</sup>.

El objetivo inicial sería realizar la estimulación ventricular izquierda en la región lateral o posterolateral, ya que es la última en activarse en presencia de BRIHH. La localización apical del electrodo del VI demostró estar asociada a un incremento de IC y muerte, por lo que esta localización debería evitarse<sup>37</sup>. Sin embargo, en presencia de TCIV o BRDHH, la activación del VI es diferente y de ahí la posible respuesta más heterogénea a la TRC en pacientes que no presentan BRIHH<sup>122,123</sup>.

Además de la localización del electrodo de estimulación VI, el desarrollo de electrodos que permiten la estimulación multipunto en VI comparado con la estimulación biventricular

convencional ha demostrado una mejoría hemodinámica aguda, y en la respuesta ecocardiográfica y clínica en el seguimiento de estos pacientes<sup>47, 48, 124-128</sup>.

4- La *duración prolongada del QRS* se ha asociado con una mayor reducción del VTSVI tras el implante del sistema de estimulación biventricular<sup>67,107</sup>. Sin embargo, la prolongación del QRS también está asociada con fases más avanzadas de la enfermedad con peor función ventricular izquierda, peor pronóstico y una mayor mortalidad<sup>124</sup>. El ECG basal es una herramienta pronóstica, pero el estrechamiento del QRS tras el implante del dispositivo es considerado también marcador de respuesta a la TRC. Este representa la calidad de la estimulación eléctrica, y de forma indirecta el grado de corrección electromecánica<sup>129</sup>. La reducción de duración del QRS ha demostrado una clara asociación con el remodelado ventricular y con la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares<sup>129,130</sup>.

5- *La morfología del QRS*. La presencia de BRIHH ha demostrado beneficio frente al BRDHH u otros TCIV con reducción del riesgo de arritmias ventriculares y mortalidad, así como mejor remodelado ventricular tras el implante de la TRC<sup>131-139</sup>. Pero, en algunos estudios no se han presentado diferencias con respecto a la morfología del QRS<sup>73</sup>; e incluso pacientes sin BRIHH han demostrado beneficio cuando presentan un QRS más prolongado<sup>134,135</sup>. Los pacientes que no presentan BRIHH están infrarrepresentados en la mayoría de los estudios (< 20%), por lo que su potencial beneficio en esta población todavía es incierto.

Estas discrepancias en relación a la morfología del QRS se podrían explicar por varias razones. Por un lado el beneficio en pacientes con BRDHH podría estar asociado con la presencia concomitante de anomalías de la conducción izquierda, que provocaran asincronía intra e interventricular<sup>139</sup>. Por otro lado, aproximadamente un tercio de los pacientes con BRIHH por criterios electrocardiográficos convencionales no tienen una activación endocárdica consistente con un BRIHH verdadero<sup>140</sup>. Pequeños estudios han mostrado que la presencia de BRIHH completo verdadero se define como deflexión negativa terminal en la derivación V1 y V2 (QS o rS), duración del QRS de al menos 140 y 130 ms en varones y mujeres, respectivamente, y la presencia de notching o slurring en el complejo QRS en al menos 2 derivaciones consecutivas (I, aVL, V1, V2, V5 ó V6). Su presencia ha demostrado ser fuerte predictor de respuesta a la TRC. Pero asimismo, la presencia de BRIHH puede ser considerado un indicador de enfermedad más avanzada como se ha demostrado en varios

estudios<sup>137,138</sup>. Por todo ello, todavía existe controversia respecto a si es la morfología del QRS, la duración del mismo o su interrelación la que está implicada en la respuesta a la TRC<sup>139-145</sup>.

6- El *sexo femenino* con una representación reducida en los estudios clínicos, del 20% aproximadamente, dificulta la interpretación de las posibles diferencias observadas entre ambos sexos en su respuesta a la TRC<sup>31</sup>. En el estudio COMPANION y el REVERSE, los resultados para mujeres y varones fueron similares; sin embargo, en el MADIT - CRT se demostró un mayor beneficio en las mujeres<sup>146</sup>.

En general, se ha identificado el sexo femenino como predictor de respuesta. En este grupo de pacientes se ha observado una reducción significativa de los VTSVI y aumento de la FEVI, además de observarse beneficio en términos de supervivencia y hospitalización por IC, así como menor riesgo de arritmias ventriculares<sup>146-151</sup>. Además en presencia de BRIHH, independientemente de la duración del QRS, también se ha demostrado mayor reducción de las hospitalizaciones por IC y/o mortalidad en las mujeres que en los varones<sup>152,153</sup>.

No se conoce exactamente el mecanismo de la mejor respuesta en el sexo femenino, pudiendo ser probablemente multifactorial. Por un lado la influencia de factores hormonales en la respuesta del SNS, la función endotelial y el SRAA. Además, de la mayor frecuencia de etiología no isquémica, la mejor FEVI basal, la mayor presencia de BRIHH basal y la menor tasa de FA, con un mayor porcentaje de estimulación biventricular y la menor superficie corporal del sexo femenino<sup>107,154-155</sup> son factores que podrían explicar el mayor beneficio de la TRC observado en las mujeres en comparación con los varones. Esto se ha demostrado tanto en pacientes con menos sintomáticos, como en clases funcionales más avanzadas, y también en presencia de BRIHH con diferentes anchuras de QRS<sup>151-158</sup>.

7- La *etiología isquémica* es predictor de pobre respuesta a la TRC en relación al remodelado ventricular izquierdo más extenso, con mayor grado de fibrosis. La presencia de extensas escaras se ha observado en numerosos estudios como predictor de no respuesta a la TRC y pobre pronóstico clínico<sup>107,159,160</sup>. Además la localización de la escara respecto a la localización del electrodo del VI también ha demostrado ser un factor de respuesta de la TRC en este grupo de pacientes<sup>161,162</sup>.

8- FA o taquiarritmias auriculares son frecuentes en estos pacientes. La presencia de FA u otras arritmias auriculares se pueden desarrollar entre el 20 y 40% de los casos<sup>163,164</sup>, contribuyendo a una respuesta subóptima por inhibición de la estimulación biventricular, irregularidad del ritmo y pérdida de la función auricular; y por tanto pérdida de la resincronización cardíaca, siendo responsable de aproximadamente un tercio de los no respondedores a los 6 meses<sup>165</sup>.

En el estudio CARE – HF, la incidencia de FA sintomática y asintomática ha sido del 16.1% y del 39.4% respectivamente, observándose una mayor tasa de eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes<sup>166</sup>. También los episodios de FA asintomáticos tienen un impacto desfavorable en la respuesta a la TRC<sup>167</sup>. En un registro italiano, la presencia superior a 10 minutos de taquiarritmias auriculares detectadas por el dispositivo se asociaba con menor respuesta a la TRC<sup>168</sup>. Asimismo, en el estudio publicado por *Borleffs et al* se ha observado un peor remodelado ventricular con una menor FEVI en aquellos pacientes que desarrollaban FA durante el seguimiento, así como no reducción del grado de IM, empeoramiento de la función diastólica y un menor porcentaje de estimulación biventricular<sup>169</sup>. Además, en aquellos pacientes portadores de DAI - TRC tenían un mayor número de descargas inapropiadas<sup>170</sup>.

9- Extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida pueden ser tanto la causa como la consecuencia de la disfunción ventricular<sup>171</sup>. En pacientes con TRC, la presencia frecuente de extrasistolia ventricular con o sin latidos de fusión o pseudofusión pueden interferir en la estimulación biventricular y contribuir a la no respuesta<sup>172</sup>.

10- Estimulación biventricular baja. La presencia de una estimulación biventricular < 98% se ha asociado a peor remodelado ventricular y peor respuesta clínica. Pudiendo ser debido a un largo retraso AV programado de forma inapropiada, la presencia de arritmias supraventriculares o presencia de complejos ventriculares prematuros<sup>172,173</sup>.

11- Insuficiencia renal crónica. Los pacientes con insuficiencia renal tienen peor respuesta ecocardiográfica<sup>174</sup> y un mayor número de ingresos por IC y mortalidad tras la TRC<sup>175</sup>. Complicaciones asociadas a ella, como la presencia de uremia, anemia, alteraciones en la homeostasis del calcio y el fósforo, y alteraciones en la coagulación podrían contribuir a incrementar su mortalidad. Se ha observado que pacientes con empeoramiento de la función

renal tras la TRC se han asociado con peor respuesta clínica; sin embargo, en aquellos con remodelado ventricular inverso se observa una preservación de la función renal independiente del grado de insuficiencia renal previo<sup>177</sup>.

12- La presencia de disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar con gradiente transpulmonar (presión arterial pulmonar media menos presión de enclavamiento) > 12 mmHg han demostrado ser predictores de no respuesta a la TRC<sup>174</sup>. Además el grado de insuficiencia tricúspide y la presencia de disfunción ventricular derecha se ha asociado con aumento del riesgo de mortalidad de forma independiente, aunque su respuesta todavía no está tan estudiada como con la IM<sup>178</sup>.

#### .- NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Aproximadamente un 30% de pacientes no responden a los 6 – 12 meses de la TRC, y este valor puede ser incluso mayor si el objetivo sólo es el remodelado ventricular<sup>26,27,67</sup>. Aunque la definición de respuesta a la TRC no es homogénea y varía de unos estudios a otros, se consideran variables de respuesta: la mejoría de la FEVI, reducción del VTSVI, reducción de la NYHA y ausencia de eventos cardiovasculares (hospitalización por IC y/o mortalidad). Sin embargo, la IC es una enfermedad progresiva y la falta de respuesta también podría representar un reflejo de la historia natural de la enfermedad.

Entre las posibles variables asociadas a la ausencia de respuesta se han encontrado la inadecuada selección de los pacientes para la TRC, ausencia de estimulación biventricular adecuada (< 98%), localización subóptima del electrodo del VI, pérdida de la captura ventricular, la presencia de arritmias auriculares o FA y la presencia de amplias regiones necróticas<sup>179-181</sup>. En este sentido, el trabajo de *Mullens et al* fue crear un algoritmo multidisciplinario de optimización de TRC en pacientes ambulatorios no respondedores a la TRC. Se identificaron como variables de no respuesta: un intervalo AV subóptimo, presencia de arritmias, anemia, localización inadecuada del electrodo VI, estimulación biventricular menor del 90%, tratamiento farmacológico subóptimo, QRS estrecho basal, asincronía persistente y presencia de disfunción ventricular derecha. Posteriormente, tras la aplicación del protocolo, se realizó un seguimiento que demostró una mejoría en el remodelado ventricular y en la reducción de los eventos cardiovasculares<sup>166</sup>. Así las posibilidades de optimización tras la TRC se resumen en la **tabla 5**.



Tabla 5. Posibilidades de optimización de la TRC

<b>Paciente</b>	Adherencia al tratamiento médico Monitorización ambulatoria Seguimiento multidisciplinar Aplicación correcta de las recomendaciones de las guías
<b>Dispositivo de TRC</b>	Algoritmos basados en dispositivos para predecir las descompensaciones de IC Mejora en el conocimiento de la tecnología de la TRC
<b>Reducción de FA</b>	Algoritmos automáticos para reducir episodios de FA Ablación de la unión AV. Ablación de FA
<b>Avances en los dispositivos y electrodos</b>	Electrodos cuadripolares Estimulación multipunto Intervalos AV y VV automáticos (SonR, TRC Adaptive) Aumento de la cantidad de estimulación BiV Mayor duración de la batería
<b>Reducción de descargas</b>	Periodo de detección prolongados Marcapasos antitaquicardia Algoritmos para reducir las descargas de los DAI
<b>Investigación futuras</b>	Estimulación endocárdica del VI Estimulación del Haz de His Modelos informatizados para visualizar la activación del VI

Sin embargo el proceso de remodelado ventricular es dinámico, y aunque la respuesta ecocardiográfica se identifica principalmente entre los 6 y 12 meses después del implante, en el trabajo de *Burns et al* se observó que un número no despreciable de pacientes presentan una respuesta tardía a la TRC. En este trabajo, un 43% de pacientes considerados no respondedores durante el primer año, presentaron una respuesta tardía (a los 3 años), con una mortalidad y hospitalización similar a los pacientes que respondieron ecocardiográficamente durante el primer año<sup>182</sup>.

Además en la identificación de los pacientes candidatos a la TRC, se debería realizar previo al implante una valoración integral de los pacientes y desestimar a los pacientes que no cumplen criterios por las guías de práctica clínica<sup>1</sup>, ya sea por un tratamiento médico subóptimo o que presenten causa corregibles de IC.

Una vez implantado el dispositivo de TRC es fundamental la optimización del manejo de la IC (optimización del tratamiento farmacológico, programas de ejercicio, educación y monitorización) y la programación del dispositivo para obtener una estimulación biventricular próxima al 100%, con seguimiento a través de electrocardiogramas ambulatorios o de ejercicio. La optimización de los intervalos AV y VV durante el seguimiento ha demostrado beneficio hemodinámico en aquellos pacientes no respondedores, pero con una gran

variabilidad que dependerá de la posición de los electrodos en AD, VD y VI. La selección adecuada del modo de estimulación y los límites de la frecuencia cardíaca deberían también ser programados de forma segura en cada paciente, especialmente en aquellos pacientes con incompetencia cronotrópica, o que desarrollen taquiarritmias auriculares o extrasístoles ventriculares con pérdida de la estimulación biventricular por la TRC<sup>165</sup>.

#### .- SUPERRESPONDEDORES A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Existe aproximadamente un 10 - 40% de pacientes que presentan mejoría con práctica normalización de FEVI y de la clase funcional tras el implante del sistema de estimulación biventricular<sup>102,179,180</sup>. Estos pacientes se han asociado con un excelente pronóstico a largo plazo, con una reducción de arritmias ventriculares, ingresos hospitalarios por IC y de la mortalidad<sup>185</sup>.

Aunque no existe consenso en la definición de superrespondedores, se han identificado con mejoría sintomática en la clase funcional (NYHA I y II), reducción del VTSVI de al menos el 30% o incremento de la FEVI, con valores superiores al 50%<sup>185,186</sup>. Probablemente la mejor definición de superrespondedores sea una combinación de medidas clínicas y parámetros ecocardiográficos, con una clase NYHA I – II y una FEVI  $\geq$  50% sin eventos durante el seguimiento<sup>187</sup>.

Se han caracterizado como predictores de superrespuesta a la TRC: la etiología no isquémica, el sexo femenino, el bajo peso corporal, QRS basal más prolongado ( $\geq$  150ms), la presencia de BRIHH, una menor afectación estructural con menor grado de IM y la menor presencia de fibrosis en la RMC<sup>184-189</sup>. Estos pacientes que presentan superrespuesta, tienen una menor probabilidad de IC o muerte durante el seguimiento<sup>190</sup>. Se desconoce exactamente si esta mejoría se debe a una recuperación completa o se trata de un periodo de remisión de la enfermedad. Pero recientes estudios han demostrado un empeoramiento de los parámetros clínicos y ecocardiográficos tras desactivar la TRC, sugiriendo que se trate de un periodo de remisión de la enfermedad<sup>187</sup>. El sub - análisis del MADIT - CRT publicado por *Ruwald et al* demostró que en pacientes seleccionados con normalización de la FEVI y sin eventos arrítmicos deberían ser considerados a cambiar DAI - TRC por MP – TRC en el momento de agotamiento del generador<sup>183</sup>. Esto se explicaría porque el remodelado ventricular producido por la TRC produce una estabilización eléctrica con reducción de los eventos arrítmicos<sup>191</sup>.

### 1.2.6. Terapia de resincronización cardíaca y fibrilación auricular

La FA es la arritmia más común en los pacientes con IC. La indicación de TRC en pacientes con FA tiene menos evidencia, debido al efecto atenuado del beneficio de la TRC observado en este grupo de pacientes y la ausencia de estudios randomizados en pacientes con FA permanente<sup>192,193</sup>. La FA y la IC son dos condiciones clínicas comunes, pudiendo afectar cada una al pronóstico de la otra. De hecho un 40% de pacientes que reciben la TRC tienen antecedentes o presentan FA en el momento del implante<sup>194</sup>. La presencia de FA en pacientes con IC, se asocia con un empeoramiento sintomático, teniendo relación directa con la gravedad de la enfermedad. En pacientes con IC y ritmo sinusal, aproximadamente el 20% del gasto cardíaco está relacionado con la sincronía auricular, por lo que la pérdida de ésta en presencia de FA explica el deterioro clínico de estos pacientes<sup>195</sup>.

El desarrollo o presencia de FA puede estar presente hasta en el 25% de los pacientes en NYHA II - III y por encima del 50% en NYHA IV<sup>164</sup>. Estos pacientes tienen generalmente mayor edad, comorbilidades y peor pronóstico que los pacientes que están en ritmo sinusal, pero además su evolución es más difícil de predecir debido a que el control irregular de la frecuencia cardíaca va a contribuir también en la respuesta a la TRC.

El primer estudio prospectivo y aleatorizado que incluía a pacientes con IC y FA permanente ha sido el MUSTIC - AF, donde la presencia de FA se asoció a una peor calidad de vida, reducción de la distancia recorrida en el 6MWT y menor reducción del VTSVI<sup>196</sup>. Sin embargo, el estudio SPARE no encontró diferencias en la clase funcional, ni en los hallazgos ecocardiográficos entre los pacientes en ritmo sinusal y FA. Aunque, en el subgrupo de pacientes con FA se observó una mayor mortalidad por IC<sup>197</sup>.

La eficacia de la TRC en pacientes con FA paroxística o persistente se ha demostrado si es posible un alto porcentaje de estimulación biventricular (> 98%)<sup>196,198,199</sup>, con beneficio similar en parámetros clínicos, hospitalizaciones por IC y mortalidad que en pacientes en ritmo sinusal; aunque el porcentaje de no respondedores fue superior<sup>200</sup>. En los estudio de *Kiès y de Delnoy et al*, la TRC se ha asociado con una reducción de eventos clínicos y mejoría del remodelado ventricular y auricular izquierdo con reducción del grado de IM en pacientes con FA crónica tras 6 y 12 meses de TRC respectivamente<sup>201,202</sup>. Por su parte, *Nakajima et al* mostró un elevado número de pacientes que desarrollaban IC debido a paroxismos de FA, incluso en pacientes con respuesta inicial a la TRC, y estos tenían peor pronóstico, salvo los pacientes que mantenían una estimulación biventricular superior al 90%<sup>203</sup>.

La irregular de la FA, la alta respuesta ventricular, la presencia de latidos de fusión, pseudofusión y de captura, así como la pérdida de la función auricular, pueden ser una importante limitación de respuesta a la TRC en este grupo de pacientes; existiendo una gran heterogeneidad de respuesta de unos estudios a otros<sup>202,204</sup>. La ablación del nodo AV puede jugar un importante papel en los pacientes, sobre los que no se consigue una adecuada estimulación biventricular. Así en un amplio estudio observacional realizado por *Gasparini et al*, demostraron que la combinación de TRC y ablación del nodo AV mejoraba la FEVI, la clase NYHA y la capacidad de ejercicio frente al tratamiento farmacológico frenador del nodo AV<sup>205</sup>. Sin embargo, las comorbilidades presentes en estos pacientes también provocan limitaciones en su manejo, con la consecuente falta de respuesta<sup>205-207</sup>. *Marrouche et al*, también mostraron la eficacia de la ablación de FA en pacientes con IC con disfunción sistólica, aunque el porcentaje de pacientes con TRC era muy pequeño. Aunque todavía no hay suficiente evidencia que clarifique la eficacia de la ablación de FA en pacientes con TRC, estos resultados podrían indicar un beneficio clínico en este grupo de pacientes<sup>208</sup>. Más recientemente en el estudio APAF-CRT se observó que la ablación del nodo AV y el implante de la TRC reducía la mortalidad y hospitalizaciones por IC y mejoraba la calidad de vida, en pacientes con FA permanente sintomática y al menos una hospitalización por IC, observándose incluso un mayor efecto en pacientes con menor FEVI<sup>209</sup>.

En relación al tratamiento bloqueador del nodo AV, el tratamiento con betabloqueantes está bien establecido en este grupo de pacientes con reducción de mortalidad y hospitalizaciones por IC<sup>1</sup>. Sin embargo, el tratamiento farmacológico con digoxina, aunque es frecuente en fases avanzadas de IC y especialmente en presencia de FA, existen cada vez más dudas de su beneficio terapéutico, debido al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y también su estrecha ventana terapéutica<sup>210</sup>.

### **1.2.7. Terapia de resincronización cardíaca y QRS**

Los pacientes con IC que presentan un complejo QRS ancho tienen un peor pronóstico. Esta alteración del trastorno de conducción está asociada con una disminución de la contractilidad cardíaca, con la consecuente reducción del gasto cardíaco. Sin embargo, el beneficio de la TRC en pacientes con FEVI inferior al 35% en presencia de BRIHH con una duración del QRS  $\geq 130$  ms está bien establecido, y así está indicado en las Guías de práctica clínica de IC, con un nivel de recomendación elevado<sup>1</sup>. El implante de la TRC en pacientes

con QRS < 130 ms también ha sido evaluado, pero se ha asociado con un aumento de la mortalidad, por lo que actualmente está contraindicado el implante del mismo en este grupo de pacientes<sup>86,87</sup>.

En todos los estudios de TRC, la anchura del QRS ha sido criterio de inclusión, sugiriendo que a mayor duración del mismo, mayor beneficio de respuesta, con mejores resultados en presencia de QRS  $\geq 150$ ms<sup>51,135,211-214</sup>. En el registro Medicare, que incluía a más de 24000 pacientes, se observó un claro beneficio en supervivencia y hospitalización por IC de los pacientes con DAI - TRC que presentaban un QRS más prolongado,  $\geq 180$  ms tanto con o sin BRIHH; mientras que los pacientes con QRS entre 150 y 179 ms y BRIHH presentaban una mejoría ligera, los que no lo presentaban no reducían su mortalidad<sup>215</sup>. La media de duración del QRS es superior a 160 ms en los estudios CARE - HF<sup>67</sup> y COMPANION<sup>73</sup>, observándose una mayor respuesta a la TRC con QRS más prolongados. Por otra parte, también se ha evaluado la menor duración del QRS (<130ms) en un subgrupo de pacientes del PROSPECT Trial<sup>215</sup>, RESPOND Trial<sup>216</sup>, RethinQ Trial<sup>217</sup> y EchoCRT<sup>86</sup>. Este último fue detenido prematuramente por futilidad, al no demostrarse diferencias en mortalidad, ni hospitalización por IC, y de ahí la ausencia de indicación de TRC en pacientes con QRS inferiores a 130 ms.

Existen varios estudios que han sugerido sólo beneficio de la TRC en pacientes que presentan QRS con morfología de BRIHH; esta menor respuesta en pacientes en ausencia de BRIHH puede estar en relación a la presencia de una mayor comorbilidad descrita en estos pacientes (insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus, FA y etiología isquémica)<sup>133,151,202</sup>. También la ausencia de beneficio de la TRC observada en pacientes con BRDHH, puede ser debido a que la mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos presentan BRIHH o TCIV inespecífico<sup>32</sup>, y por tanto, es una población menos representada, así como otras variables implicadas en la respuesta. Así en el estudio REVERSE se observó beneficio significativo de la TRC en pacientes con síntomas leves sólo en presencia de BRIHH, y la magnitud de ella fue fuertemente dependiente de la duración del QRS<sup>138</sup>. Similares resultados se obtuvieron en los datos analizados en el estudio RAFT, pero se observó también beneficio tardío en pacientes sin BRIHH con duración del QRS más prolongada (> 160 ms)<sup>139</sup>. En subanálisis del estudio MADIT-CRT el beneficio de DAI-TRC frente a DAI se limitó a pacientes con BRIHH<sup>136</sup>.

En líneas generales, se ha demostrado como fuerte predictor de respuesta a la TRC la presencia de BRIHH completo verdadero que se comentó previamente. También se ha evaluado con strain longitudinal, que dos tercios de los pacientes con BRIHH presentaban activación tardía de VI, siendo estos pacientes los que presentaban mejor respuesta a la TRC<sup>218</sup>.

Aunque la morfología del QRS es un determinante de respuesta a la TRC, la duración del retraso de conducción intraventricular también es un predictor crítico, y en algunos estudios identifican la mayor duración del QRS como responsable de respuesta a la TRC, independiente de la morfología del QRS<sup>31,153,219</sup>. Pero por otro lado, la duración prolongada del QRS también se ha relacionado con la severidad de la cardiopatía<sup>129</sup>. Por lo que la reducción de la anchura del QRS podría ser el indicador de respuesta más fiable.

En el estudio COMPANION<sup>73</sup> se demostró el beneficio de DAI - TRC frente a tratamiento médico óptimo en todos los intervalos de duración del QRS, pero siendo mejor cuanto mayor era la duración del QRS. Resultados equiparables fueron mostrados en el estudio CARE - HF<sup>68</sup>, con menor mortalidad e ingresos por IC en pacientes en el grupo MP - TRC con QRS  $\geq 160$  ms.

Por lo que tanto parece existir una interrelación entre la duración y morfología del QRS. Por un lado se observa que en presencia de BRIHH, el beneficio de la TRC tiene una asociación lineal con la duración del QRS; y en el caso de no - BRIHH el beneficio se obtiene con duración del QRS más prolongada ( $\geq 160$  ms)<sup>129</sup>. Aunque en recientes registros en práctica clínica como el publicado por *Braunschweig et al*, se ha observado que la asociación con la mortalidad se asociaba con la duración del QRS con independencia de su morfología<sup>219</sup>.

Así la gran variabilidad de respuesta observada en función de la duración y morfología del QRS, parece estar influenciada también por otros factores como la presencia de escaras o cicatrices, la heterogeneidad de la activación ventricular y características propias del paciente. Esto explicaría la enorme heterogeneidad de resultados con respecto a la duración y morfología del QRS de los diferentes estudios.

### **1.2.8. Terapia de resincronización cardiaca y mortalidad**

La mortalidad de los pacientes con IC es elevada, con una mortalidad al año tras hospitalización por IC de aproximadamente el 20%, y del 10% en pacientes sometidos a TRC,

principalmente por descompensación de IC<sup>6</sup>. La mortalidad en pacientes con IC está asociada tanto a progresión de la misma con fallo de bomba, como con el desarrollo de arritmias ventriculares. El implante del dispositivo de TRC con y sin DAI ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, con reducción de la mortalidad en pacientes con síntomas de IC en comparación con tratamiento médico óptimo, pero la respuesta puede ser variable<sup>31,220-223</sup>.

El efecto de la TRC en la supervivencia se mantiene a largo plazo, con resultados superponibles a los estudios de tratamiento farmacológico en pacientes con IC crónica<sup>24,224,225</sup>. De hecho, se ha demostrado una ganancia de vida útil en los pacientes sometidos a TRC que continúa creciendo mientras los pacientes estén vivos<sup>226</sup>.

Los mecanismos que conducen a la mortalidad en estos pacientes son múltiples y heterogéneos, con una mayor frecuencia de muerte súbita en pacientes con IC de origen isquémico, y con un menor porcentaje en no isquémicos. Sin embargo, los datos respecto a las causas de mortalidad en pacientes tratados con TRC son limitados. La mayor parte de la mortalidad en pacientes con TRC son de origen cardíaco<sup>227</sup>. Si bien en algunos estudios la mortalidad está más relacionada con la muerte súbita, especialmente en pacientes con síntomas leves y moderados, en los pacientes con síntomas más limitantes, la mortalidad se asocia principalmente a IC. En el estudio CARE - HF<sup>68</sup>, la muerte súbita fue más frecuente que la causada por descompensación de IC, y en el COMPANION la mortalidad por fallo de bomba fue similar en pacientes con MP - TRC y DAI - TRC, posiblemente por una mejoría del remodelado ventricular producido por la TRC. Sin embargo, sólo el DAI - TRC ha reducido el riesgo de muerte súbita<sup>73,227</sup>. Estas diferencias entre las causas de mortalidad y el tipo de dispositivo implantado pueden estar más relacionadas con las características propias de cada paciente.

En el estudio CeRtiTuDE, se evaluó en vida real las causas de mortalidad que comparaban MP – TRC con DAI – TRC. Se observó una mayor mortalidad en pacientes con MP - TRC en comparación con pacientes con DAI - TRC (HR 1.54, CI 95% 1.07 - 2.21; p = 0.02), pero este aumento no estaba asociado con aumento del riesgo de muerte súbita<sup>227</sup>. Además, los pacientes portadores de MP - TRC eran con más frecuencia mujeres, de mayor edad, con síntomas más severos, con mayor presencia de FA y más comorbilidades; lo cual podría explicar la mayor mortalidad en este grupo. Paralelamente multitud de registros han comparado la mortalidad entre ambos dispositivos con resultados discordantes y con múltiples limitaciones, asociada además al mayor riesgo basal de los pacientes con MP – TRC

<sup>228-231</sup>. *Perkiomaki et al* estudió las causas de mortalidad en pacientes con TRC durante 4 años de seguimiento. Se observó una mortalidad de 9.3%, siendo dos tercios (63.9%) de origen cardíaco ( fallo de bomba - 58.3% -, eventos arrítmicos - 25.9% - y otras causas cardíacas - 15.7% -) y un tercio (36.1%) de origen no cardíaco, fundamentalmente por neoplasias, 68.9%. Factores de riesgo basales como la insuficiencia renal, la DM y la peor clase funcional estaban asociadas tanto con la mortalidad cardiovascular, como con la no cardiovascular <sup>231</sup>.

Las técnicas de imagen también podrían ayudar a identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad. En los últimos años se ha evaluado el papel de la RMC y la extensión de fibrosis en pacientes con indicación de TRC para valorar el implante de DAI - TRC. Así en pacientes con miocardiopatía no isquémica con pequeñas áreas de fibrosis y en prevención primaria tendrían un bajo riesgo de muerte súbita, y por lo tanto podría beneficiarse de MP - TRC, y evitar las complicaciones asociadas al DAI<sup>70,71,232</sup>. También la normalización de la FEVI posterior a la TRC podría identificar a pacientes de bajo riesgo muerte súbita, y valorar la posibilidad de down grade al agotar el generador<sup>233</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar en un registro en vida real la evolución del remodelado ventricular de una forma dinámica, a través de medidas ecocardiográficas repetidas a lo largo del tiempo. Además de conocer la mortalidad y sus causas, y las hospitalizaciones por IC, y cómo los cambios ecocardiográficos pueden influir en el pronósticos de los pacientes con IC sometidos al implante del sistema de estimulación biventricular.



## **2. OBJETIVOS**

---



## 2. OBJETIVOS

1. Evaluación del remodelado inverso del ventrículo izquierdo en el seguimiento a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática sometidos a terapia de resincronización cardíaca.
2. Evaluación del efecto del cambio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras el implante de la terapia de resincronización cardíaca, sobre la mortalidad utilizando para ello medidas ecocardiográficas repetidas a lo largo del tiempo.
3. Evaluación de la mortalidad a largo plazo tras el implante de la terapia de resincronización cardíaca e identificar los factores de riesgo para la mortalidad.
4. Evaluación de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el seguimiento a largo plazo tras el implante del dispositivo de resincronización cardíaca e identificar los factores de riesgo para hospitalización por insuficiencia cardíaca.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Población a estudio

Se realizó un estudio retrospectivo observacional incluyendo de forma consecutiva todos los pacientes que ingresaron en nuestro centro (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela) para implante de dispositivo de TRC desde Agosto 2001 hasta Abril 2015. Se incluyeron 328 pacientes sometidos al implante de DAI - TRC y MP - TRC, así como aquellos pacientes sometidos a up - grade después del implante de MP o DAI por aparición de indicación, según las guías de práctica clínica vigentes en cada momento. Los criterios propuestos para la inclusión fueron:

- Edad superior o igual a 18 años
- Presencia de disfunción ventricular izquierda moderada – severa (FEVI < 40%), tanto en ritmo sinusal como en fibrilación auricular
- Clase Funcional NYHA superior o igual a II
- Tratamiento farmacológico óptimo tolerado, que incluía, IECA/ARA-II, BB y ARM
- Esperanza de vida superior o igual a 1 año en el momento del implante

#### 3.2. Definición y recogida de variables ecocardiográficas

Se revisó de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes sometidos al implante de TRC en nuestro centro, revisando tanto los informes médicos electrónicos como aquellos más antiguos disponibles sólo en papel. Se recogieron todas las intervenciones médicas y los registros hospitalarios. El estado vital estaba asegurado por llamadas telefónicas en ausencia de informes médicos durante el seguimiento. Además, se revisó el tratamiento farmacológico a través del registro electrónico IANUS (registro electrónico de la historia clínica de pacientes, que incluye sus revisiones y tratamientos en la Comunidad Autónoma de Galicia y

que permite, debido a la integración de Atención Primaria y Especializada, una información completa del estado clínico del paciente).

El diagnóstico de IC se definió según los criterios de las Guías Europeas de IC vigentes<sup>1</sup> basados en la presencia de síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca con evidencia objetiva de anomalía cardíaca estructural o funcional.

Se recogieron como variables la edad y sexo de todos los pacientes en el momento del implante, etiología de la insuficiencia cardíaca (isquémica *vs* no isquémica), clase funcional NYHA, datos de hemograma y bioquímica (niveles de Hb, Hcto y función renal), hallazgos electrocardiográficos (ritmo en el momento del implante, duración y morfología del QRS) y alteraciones estructurales en los ecocardiogramas previos al implante (volúmenes del VI, FEVI, tamaño de la AI y grado de IM). También se identificó los antecedentes de FA previa, así como el tratamiento farmacológico del paciente en el momento del implante, que incluía tratamiento con BB, IECA/ARA II, ARM, amiodarona y digoxina.

### **3.2.1. Periodo de seguimiento**

El seguimiento se llevó a cabo en el 100% de los pacientes. La mediana de seguimiento fue de 2.75 (IQR 1.2 – 5.2) años. Se completó el seguimiento clínico en el 100% de los pacientes hasta su éxitus o hasta la fecha de final de seguimiento.

En el seguimiento a largo plazo se realizó una revisión del historial clínico, que incluía el desarrollo de FA, ingresos cardiovasculares, incluyendo hospitalizaciones por IC y mortalidad, especificando la causa de la misma. Asimismo se recogió la duración del QRS posterior en el ECG de superficie y la evolución de los parámetros ecocardiográficos, mediante medidas repetidas a lo largo del tiempo de seguimiento.

Todos los pacientes eran seguidos en la Unidad de Arritmias de nuestro centro de forma individualizada comprobando el adecuado funcionamiento del dispositivo. Previamente al alta se realizaba una optimización de los intervalos AV y VV, y se programaba la frecuencia mínima y máxima de seguimiento. Posteriormente, se realizaban las visitas para comprobar el estado de la batería, el ritmo del paciente, el porcentaje de estimulación, los umbrales de estimulación y detección en cada una de las cámaras y las impedancias de los electrodos. Se revisaban los episodios de arritmias y los electrogramas correspondientes, programando diferentes automatismos en función de cada paciente.



### **3.2.2. Descripción del estudio ecocardiográfico**

Los estudios ecocardiográficos se hicieron en tres equipos en función del momento de su realización, el Sequoia C 256 (Siemens®), el Vivid 7 Dimension (General Electric®) y el iE33 (Philips®). La realización del ecocardiograma posterior al implante se realizaba al año y después cada 3 ó 4 años, o según criterio clínico del médico responsable, o ante un empeoramiento clínico u hospitalización del paciente.

En cada uno de los pacientes se realizó un estudio ecocardiográfico completo, en el que se han examinando las dimensiones de las cavidades cardíacas, función sistólica y estructura valvular para valoración del remodelado ventricular. El estudio se realizaba utilizando una sonda multifrecuencia, con 2º ruido armónico y monitorización electrocardiográfica. Sin embargo, en algunos pacientes sólo se obtuvo el valor de la FEVI si presentaba mala ventana ecocardiográfica.

Las dimensiones de las cavidades ventriculares se valoraron mediante plano apical 4 y 2 cámaras en los pacientes con ventana apropiada según las recomendaciones de la Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía 2015<sup>234</sup>. Se definió como normal un volumen telediastólico menor de  $76 \pm 15$  ml y  $106 \pm 22$  ml en mujeres y hombres, respectivamente; y un volumen telesistólico menor de  $28 \pm 7$  y  $41 \pm 10$  ml en mujeres y hombres, respectivamente. La función sistólica ventricular izquierda se evaluó mediante la fórmula de Simpson modificada en proyección apical. En caso de ventana acústica deficiente se utilizaron ecopotenciadores.

El tamaño auricular izquierdo se evaluó mediante el diámetro anteroposterior medido en el modo M en el eje corto paraesternal a nivel grandes vasos; también mediante área por planimetría en el plano apical 4 cámaras al final de la sístole ventricular. El volumen auricular izquierdo se determinó usando la técnica sumatoria de discos añadiendo la suma de un volumen de varios discos de altura y área calculada por ejes ortogonales transversales mayor y menor, asumiendo una forma oval.

Para la cuantificación de la severidad de la insuficiencia mitral, se utilizó la razón entre el jet regurgitante máximo obtenido de la imagen de flujo por Doppler color y el área auricular izquierda, o en los casos de insuficiencia mitral excéntrica se usó la vena contracta para su cuantificación. Se valoró el grado de insuficiencia mitral con grado I ó ligera para valores inferiores al 15% ó vena contracta  $< 0,3$  cm; grado III ó severa para valores superiores al 50% ó vena contracta  $> 0,7$  cm; y en resto de los casos se catalogó como insuficiencia mitral de grado moderado.

### **3.3. Implantación del dispositivo de resincronización cardiaca**

A los pacientes remitidos para el implante del sistema de resincronización cardiaca se les implantó un electrodo situado en aurícula derecha en función del ritmo de base, otro electrodo en ápex de ventrículo derecho y un tercero, si era posible en la región lateral de ventrículo izquierdo, a través del seno coronario. Se ha identificado en todos los casos la vena utilizada para el implante del electrodo ventricular izquierdo en proyección oblicua anterior izquierda según las agujas del reloj.

El dispositivo se programó en modo de estimulación DDD en pacientes en ritmo sinusal y en VVI en pacientes en FA, sometiendo a los pacientes seleccionados a ablación de NAV durante el primoimplante.

### **3.4. Protocolo de no respuesta a la terapia de resincronización cardiaca**

Una vez implantado la TRC, en caso de no respuesta clínica y/o ecocardiográfica durante el seguimiento se llevaba a cabo un protocolo dirigido de forma conjunta por los clínicos, electrofisiólogos y ecocardiografistas para lograr el objetivo de esta terapia. Este protocolo se basaba en la optimización del tratamiento de la IC y tratamiento de procesos intercurrentes, optimización y ajustes del dispositivo basado en electrogramas y en los hallazgos ecocardiográficos.

#### ***\* Optimización de tratamiento de la IC***

La optimización del tratamiento farmacológico incluye programas de ejercicio físico y educación, y monitorización en la Unidad de IC.

En relación al tratamiento farmacológico neurohormonal, en cada paciente se alcanzó el tratamiento óptimo individualizado tanto en número de fármacos, como en la dosis máxima escalada en cada uno de ellos. La dosis máxima ha sido limitada en muchas ocasiones por insuficiencia renal o hipotensión, además se pueden optimizar tras el implante de la TRC. También tras el implante, no se observaban las limitaciones de la bradicardia previa al implante, que limitaban la titulación de fármacos.

En nuestro registro, se logró optimizar el tratamiento farmacológico en 82 pacientes en el primer años tras el implante de la TRC, excluyendo los pacientes fallecidos durante el primer año. Las principales causas que limitaron la optimización del bloqueo neurohormonal previa fueron: la insuficiencia renal con o sin hiperpotasemia (36.6%), bradiarritmias (27.7%) y la

hipotensión sintomática (22.3%). Se observó en este grupo de pacientes una reducción de mortalidad y/o hospitalización por IC similar a los pacientes que presentaban tratamiento médico óptimo basal<sup>58</sup>.

\* Optimización del dispositivo

- Configuración de la estimulación. Localizar los electrodos del VD y del VI, especialmente en el caso de electrodos multipolares, lo más alejados posibles, logrando una mejor resincronización.
- Programación del dispositivo. Programar o reprogramar de forma óptima el dispositivo para alcanzar una estimulación biventricular próxima al 100%, evitando la aparición de latidos de fusión o pseudofusión, optimizar los límites superior e inferior de la frecuencia cardíaca, el modo de estimulación y la configuración de los vectores, así como los intervalos AV y VV. Valorar la morfología y duración del QRS para evaluar la resincronización eléctrica.
- Algoritmos basados en el análisis de electrogramas intracardiacos para valorar la resincronización, que se puede realizar de forma rápida y automática dentro del dispositivo. Los disponibles en nuestro centro son: QuickOpt®, Adaptive CRT®, Son R®.

\* Optimización de la asincronía

No se dispone de una metodología estandarizada de ajuste debido a los datos insuficiencias y heterogéneos con respecto a la misma. La optimización no siempre se usa en la práctica clínica, de hecho las guías de práctica clínica no lo recomienda de forma rutinaria. Pero en nuestro centro en pacientes no respondedores a la TRC se realiza un protocolo guiado por ecocardiografistas expertos para optimizar los intervalos AV y VV<sup>236</sup>.

• Optimización AV:

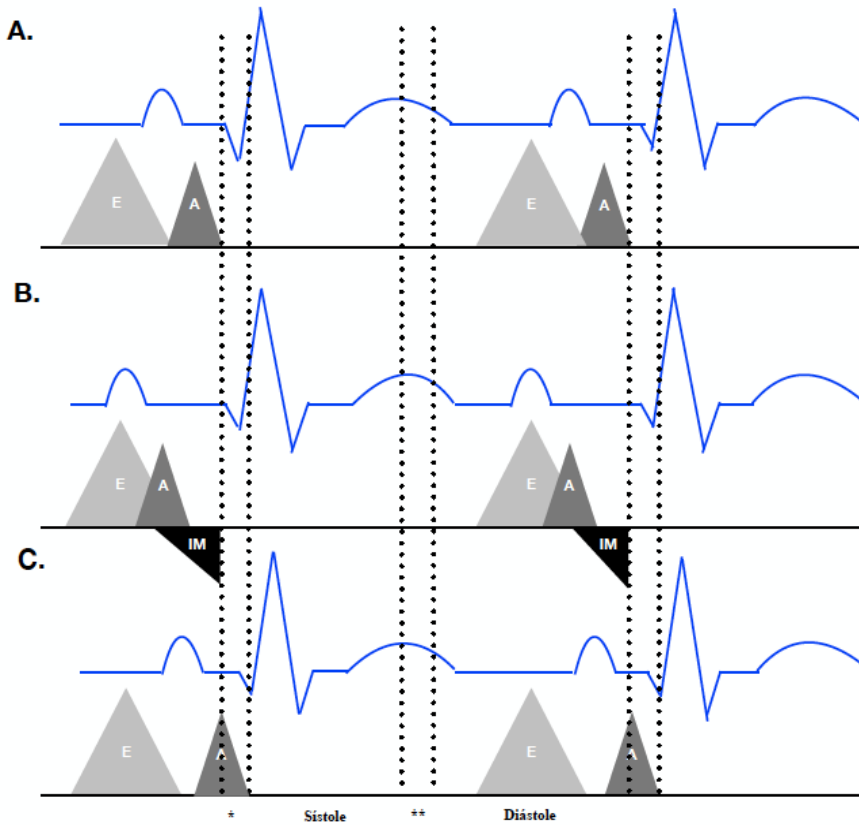
La *asincronía aurículo-ventricular* (AV) se consideraba cuando la duración del tiempo de llenado del VI (doppler pulsado transmitral) era < 40% de la duración del ciclo cardíaco y producía la presencia de la onda A truncada valorado mediante doppler pulsado, y de IM telediastólica. Esto es debido a una reducción del tiempo de llenado diastólico junto con un aumento de los periodos de contracción y relación isovolumétricos, causando una disminución del gasto cardíaco.

La optimización de la asincronía AV se realizaba modificando el intervalo AV hasta conseguir separar las ondas E y A, lo que permitía prolongar el tiempo de llenado diastólico del VI, aumento de la precarga y del volumen latido, mejorando así el gasto cardíaco<sup>235</sup>. Esto

se realizaba mediante el método iterativo, programándose inicialmente un intervalo AV largo, que posteriormente se va reduciendo hasta la aparición de una onda A truncada. Posteriormente, se aumenta el intervalo AV en intervalos de 10 ms hasta que desaparece la onda A truncada (**figura 7**).

- Optimización VV:

Se optimizaba de forma empírica programando un intervalo VV que proporcionará la mayor integral velocidad-tiempo del flujo en el tracto de salida del VI, o mediante Doppler tisular intentando disminuir el retraso entre el septo y la pared anterolateral y/o anterior e inferolateral del VI. Esto permitía que se produzca un mayor volumen latido.



**Figura 7:** Representación de los cambios del flujo mitral (ondas E y A) vistos mediante ecocardiografía durante optimización del intervalo AV (A.), prolongación del intervalo AV (B.), y acortamiento del intervalo AV (C.). \*: tiempo de contracción isovolumétrico, \*\*: tiempo de relajación isovolumétrico, IM: insuficiencia mitral

### 3.5. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentan como media con desviación estándar cuando la distribución es normal, o como mediana con su rango intercuartílico cuando no presentan una distribución normal. Se utilizó el test chi cuadrado  $\chi^2$  (o el test exacto de Fisher si los efectivos calculados eran  $< 5$ ) para comparar variables cualitativas. Para comparar las variables cuantitativas se comprobó inicialmente la distribución de cada una de las variables mediante el test de Levene (comprobación de la homogeneidad de las varianzas) y la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (comprobación de la normalidad); usando los estadísticos T Student, U de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon, según la distribución fuese normal o no. Se consideraba en todos los casos un valor de significación estadística como  $p \leq 0.05$ .

Se ha estudiado la posible correlación entre las variables del estudio. Para las variables categóricas se ha calculado el estadístico V de Cramér, el cual se basa en el estadístico  $\chi^2$ . Para estudiar la posible correlación entre las variables continuas se ha empleado el índice de correlación de Pearson (r). El estadístico J de Cohen nos indica la relación entre variables categóricas y continuas. Aquellos valores mayores de 0.30 indica una relación entre las variables. Por lo que se han excluido del modelo aquellas variables que presentaban relación entre ellas para evitar problemas de colinealidad (**figuras 8-10**).

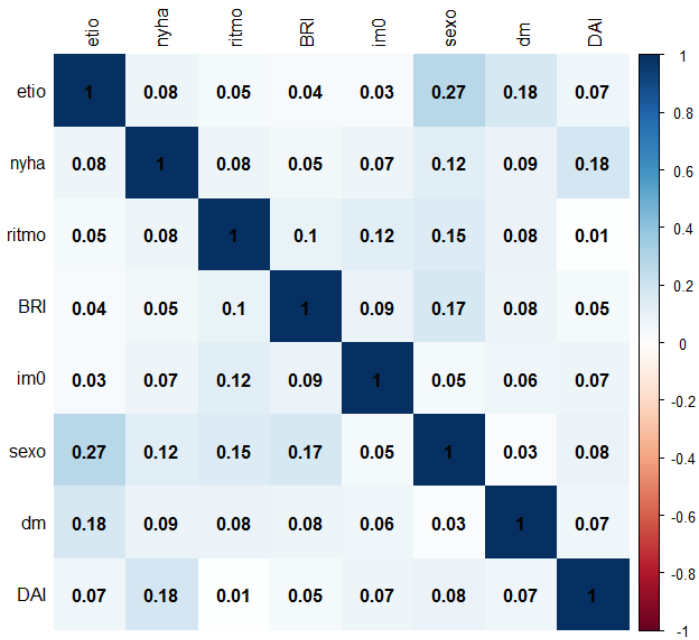


Figura 8. Correlación de variables categóricas (Test Cramer)



Figura 9. Correlación de variables continuas ( f de Cohen)

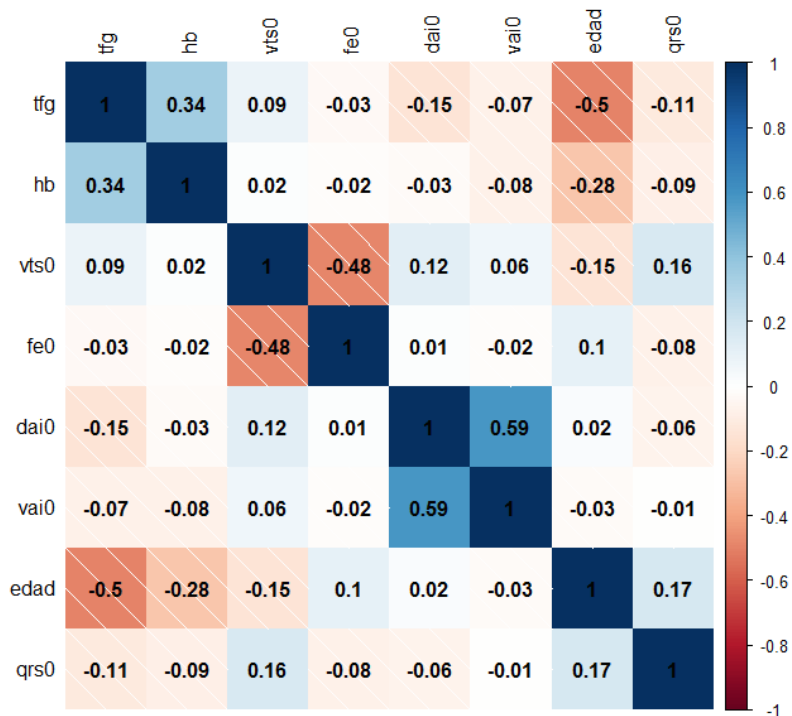


Figura 10. Correlación entre variables continuas (índice de correlación de Pearson)

Para determinar el tiempo libre de hospitalización por insuficiencia cardiaca y mortalidad se utilizaron las curvas de supervivencia siguiendo el método de Kaplan-Meier. Para evaluar los predictores independientes de la ocurrencia de hospitalización por IC y mortalidad en el seguimiento se utilizó un modelo de regresión logístico de Cox. Cuando el modelo no pasa el test de proporcionalidad de riesgos, no se ha aplicado el modelo de Cox directamente. En su lugar, se ha aplicado p - splines en la variable y posteriormente el modelo de Cox. La calibración y discriminación de los modelos de Cox para mortalidad e IC se evaluó calculando el área bajo cada curva característica operativa (ROC) del receptor (AUC) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (calculados mediante bootstrapping) al año, a los 5 años y a los 10 años tras el implante de la TRC.

Se han realizado modelos mixtos para describir la relación entre los cambios ecocardiográficos, FEVI y VTSVI en el seguimiento (variables repuesta) con varias variables explicativas. Un modelo lineal mixto es una generalización del modelo lineal contemplando

sobre una variable de respuesta con distribución normal, la presencia de efectos fijos y aleatorios (efectos mixtos), posibilidad de datos correlacionados y variabilidad heterogénea<sup>237</sup>.

La relación entre los perfiles de FEVI y el riesgo de mortalidad se modeló usando un modelo de predicciones dinámicas de datos longitudinales y análisis de tiempo hasta la mortalidad de los pacientes<sup>238</sup>. La idea es construir un modelo apropiado de efectos mixtos con suavizado de spline para describir la evolución de los perfiles de la FEVI, y luego usar esas evoluciones estimadas como una covariable del tiempo en un modelo de Cox.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R (CRAN-R)<sup>239</sup>.

### **3.6. Consideraciones éticas**

Este estudio fue realizado de acuerdo con los Principios de la Declaración de Helsinki. Se trata de un estudio observacional realizado en España en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela entre 2017 y 2019. El estudio clínico (código: 2017 / 171) fue aprobado inicialmente en 2017 por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia.



## 4. RESULTADOS

---



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características generales basales de los pacientes tratados con terapia de resincronización cardíaca

La muestra inicial fue de 328 pacientes sometidos al implante de la TRC durante el periodo comprendido entre agosto de 2001 y abril de 2015. De ellos, 253 (77.1%) fueron varones. La edad media (DE) en el momento del implante fue de 70.2 (9.5) años. La mayoría de los pacientes tenían etiología no isquémica, 209 pacientes (63.7%). Todos los pacientes, previamente al implante, estaban sintomáticos; en clase funcional II de la NYHA el 24.1%, el 70.1% se encontraban en NYHA III y 5.8% estaban en clase IV ambulatoria. El 62.5% de los pacientes estaban en ritmo sinusal en el momento del implante. Se realizó primoimplante a 258 (78.7%) pacientes, siendo 135 (52.4%) DAI - TRC y el resto, 47.6% (123) MP - TRC. Se realizó up - grade a TRC en 70 pacientes con dispositivo previo (21.3%), de los cuales 39 (55.7%) eran portadores de DAI convencional y 31 (44.2%) pacientes eran portadores de MP convencional. Todos los pacientes en el momento del implante estaban bajo tratamiento médico óptimo tolerado. La mediana de seguimiento fue de 2.7 (IQR 1.2 – 5.2) años.

Las características basales pre - implante de los pacientes, incluyendo características clínicas, electrocardiográficas y terapéuticas se incluyen en la **tabla 6**:

Tabla 6: Características basales de los pacientes

CARACTERÍSTICAS	TOTAL (n=328)
Edad en años	70.2 (9.5)
Mujeres, n (%)	75 (22.9)
DM, n (%)	77 (23.5)
Etiología	
No Isquémica, n (%)	209 (63.7)
Isquémica, n (%)	119 (36.3)
CF, n (%)	
NYHA II	79 (24.1)
NYHA III	230 (70.1)
NYHA IV ambulatoria	19 (5.8)

CARACTERÍSTICAS	TOTAL (n=328)
Insuficiencia renal, n (%)	
Estadio 1	40 (12.2)
Estadio 2	102 (31.1)
Estadio 3	165 (50.3)
Estadio 4	19 (5.8)
Estadio 5	2 (0.6)
HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS	
FA, n (%)	123 (37.5)
Morfología QRS, n (%)	
BRIHH	198 (60.4)
BRDHH	23 (7.0)
TCIV	39 (11.9)
Ritmo estimulado por marcapasos	68 (20.7)
Anchura QRS, media (DE)	162 (26.0)
Eje eléctrico QRS izquierdo, n (%)	177 (54.0)
PARAMETROS ANALÍTICOS	
TFG < 60, n (%)	186 (56.7)
Creatinina (mg/dl)	1.3 (0.6)
Sodio (mEq/l)	138 (4.0)
Hb (g/dl)	13 (2.0)
Albúmina (g/dl)	4.0 (0.4)
DISPOSITIVO	
DAI-TRC primoimplante, n (%)	172 (52.4)
DAI-TRC Up-grade, n (%)	39 (55.7)
Electrodo VI vena PL, n (%)	254 (77.4)
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	
Betabloqueantes, n (%)	271 (82.6)
IECA/ARA-II, n (%)	283 (86.3)
Antialdosterónicos, n (%)	154 (47.0)
Digoxina, n (%)	92 (28.0)
Diuréticos de asa, n(%)	288 (87.8)

CF: Clase Funcional; DAI: desfibrilador automático implantable; DE: Desviación estándar; DM: Diabetes Mellitus; FA: Fibrilación Auricular; Hb: Hemoglobina; IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; NYHA: New York Heart Association; PL: posterolateral RS: ritmo sinusal; TFG: Tasa de Filtrado Glomerular; VI: Ventrículo Izquierdo

## 4.2. Localización del electrodo ventricular izquierdo

En la totalidad de los pacientes se implantó el sistema de resincronización cardiaca a través del seno venoso coronario por vía subclavia o disección de cefálica, bajo anestesia local y si lo necesitaba bajo sedación superficial. La localización del electrodo ventricular izquierdo se implantó en la vena lateral en 170 (51.8%) de los pacientes, en 84 (25.6%) en la vena posterolateral, en 69 (21.0%) en la interventricular anterior y en 5 (1.5%) en la vena

cardíaca media. Estas últimas localizaciones se eligieron por escaso desarrollo de la vena posterolateral o lateral, o por falta de estabilidad del electrodo en la misma.

Se realizaron mediciones de los parámetros del dispositivo en fase aguda (umbrales, impedancias y voltajes) antes de finalizar el implante. Previo a finalizar el procedimiento se realizó también una proyección radiológica en oblicua anterior izquierda. Se observó el electrodo de VI en el ápex en el 31.3% de los casos, 45.8% presentaban una posición a nivel medio y el 22.9% se localizaba a nivel basal.

### 4.3. Características generales en el seguimiento

#### 4.3.1. Respuesta clínica

Durante el seguimiento, se observó que 4 (1.2%) de los pacientes presentaban un empeoramiento clínico, 84 (25.6%) no presentaban mejoría clínica, 198 (60.4%) mejoraban su estado funcional en una clase NYHA y 42 (12.8%) de los pacientes lo hacían en 2 grados funcionales NYHA. En la **figura 11** se observa el cambio de la clase funcional con respecto a la clase NYHA basal. Observándose una mayor respuesta clínica en pacientes en la clase NYHA III basal.

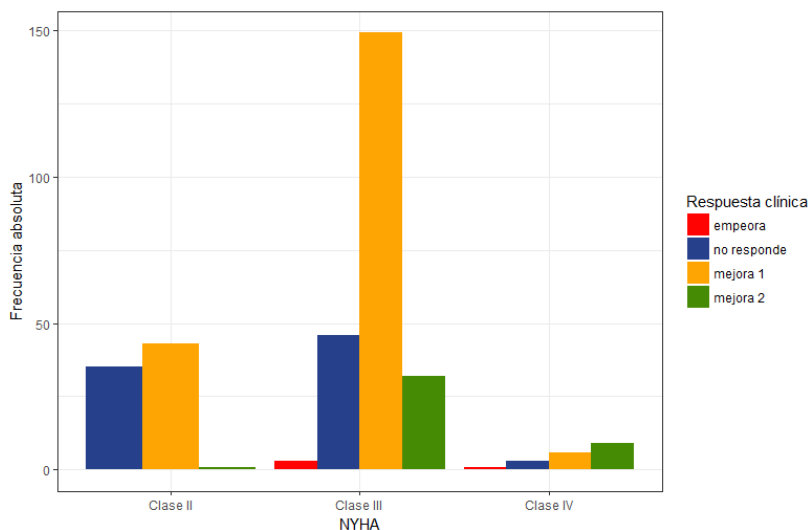


Figura 11. Diagrama de barras con los cambios de la NYHA en el seguimiento según la NYHA basal

### 4.3.2. Respuesta electrocardiográfica: morfología y anchura del QRS

La mayoría de los pacientes sometidos al implante de la TRC presentaban BRIHH basalmente (60.4%) sin observarse diferencias en términos de mortalidad en comparación con los pacientes que no presentaban BRIHH basal (**figura 12**). Tampoco existía asociación entre la presencia de BRIHH basal y el desarrollo de IC a largo plazo (HR 0.83, CI 95% 0.56 – 1.23).

En el ECG basal, la anchura media del QRS era 162 (DE 26) ms. Se les realizó seguimiento electrocardiográfico, con anchura media del QRS posterior de 155 (DE 28) ms tras el implante de la TRC. En nuestro estudio el riesgo de mortalidad en relación a la anchura del QRS estaba asociada tanto con valores superiores como inferiores a 150 ms, como se observa en la **figura 13**, sin alcanzar significación estadísticas. Además tampoco se observó asociación con el riesgo de desarrollar IC durante el seguimiento (HR 1.01, CI 95% 0.99 – 1.02).

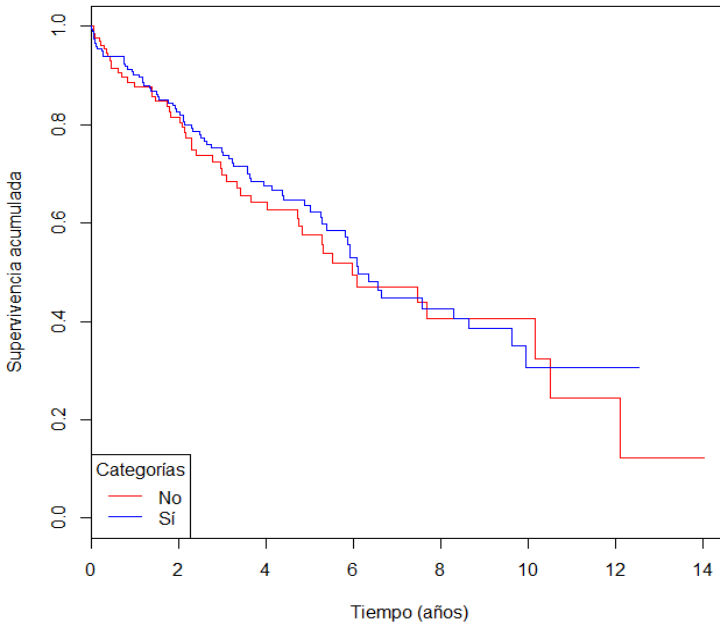


Figura 12. Supervivencia acumulada en función de la presencia o no de BRIHH en el ECG basal (p log Rank = 0.613)

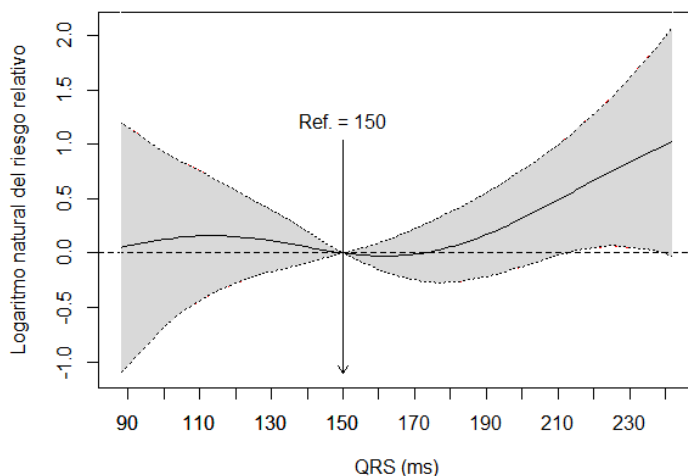


Figura 13. Riesgo de mortalidad en función de la duración de la duración del QRS basal ( $p = 0.217$ )

#### 4.3.3. Fibrilación auricular

La presencia de FA permanente en el momento del implante de la TRC se observó en el 37.5% de los pacientes. Este grupo de pacientes presentaban un aumento de la mortalidad en el seguimiento a largo plazo en el análisis de supervivencia ( $p \text{ log Rank} = 0.045$ ) (figura 14).

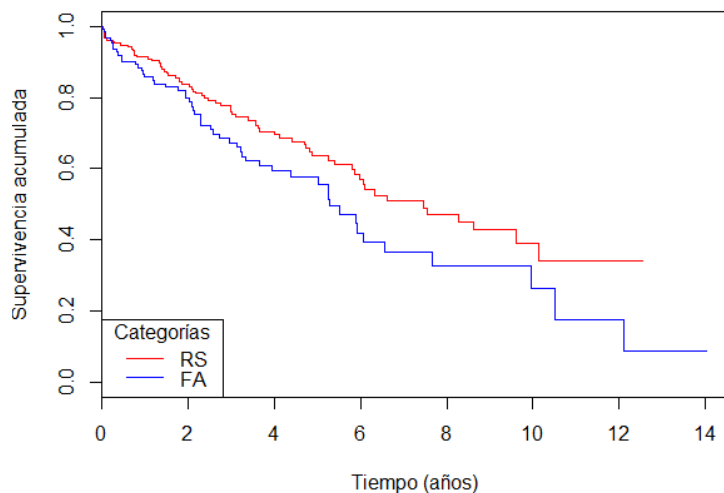
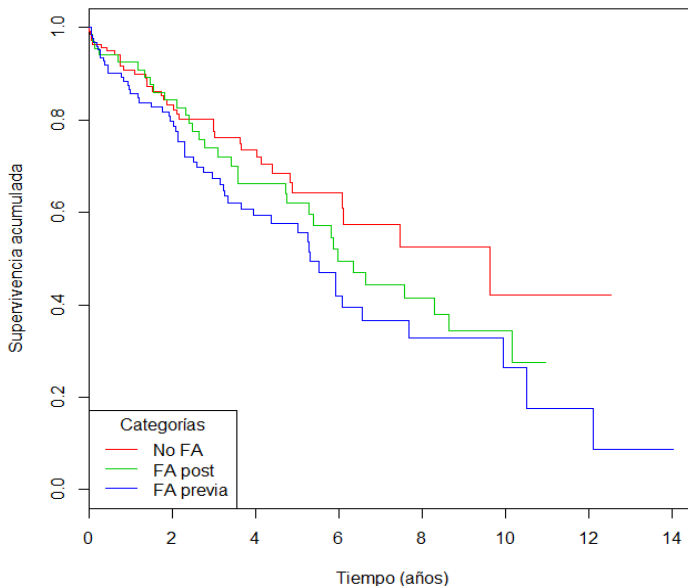


Figura 14. Supervivencia acumulada en relación a la presencia de FA permanente en el momento del implante ( $p \text{ log Rank} = 0.045$ )

El desarrollo de fibrilación auricular durante el seguimiento se observó en 67 (20.4%) de los pacientes, siendo en 22 pacientes sintomática (32.8%) y en el resto fue detectada por el dispositivo durante una revisión rutinaria (67.2%). La presencia de FA posterior se asoció con un empeoramiento de la clase funcional en el 41.8% de estos pacientes.

La presencia de FA total, incluyendo la FA previa al implante y el desarrollo de FA posterior, se presentó en 190 pacientes (58.0%). Fue necesaria, para la optimización de estimulación biventricular, realizar ablación del nodo AV en 23 (7.0%) pacientes para optimizar la estimulación biventricular. En la **figura 15** se observa una tendencia a una mayor supervivencia de los pacientes que mantienen el ritmo sinusal durante todo el seguimiento, en comparación con los pacientes que presentan FA previa al implante, como aquellos que desarrollaban FA durante el seguimiento. Sin embargo, sí que observamos que la presencia de FA tanto previa ( $p$  log Rank 0.009), como el desarrollo de FA posterior al implante, tanto paroxística como permanente, ( $p$  log Rank 0.023) se asociaba con un aumento de las hospitalizaciones por IC, en comparación con mantener el ritmo sinusal (**figura 16**).



**Figura 15.** Supervivencia acumulada en relación a la presencia y momento de aparición de FA ( $p$  log Rank = 0.257)



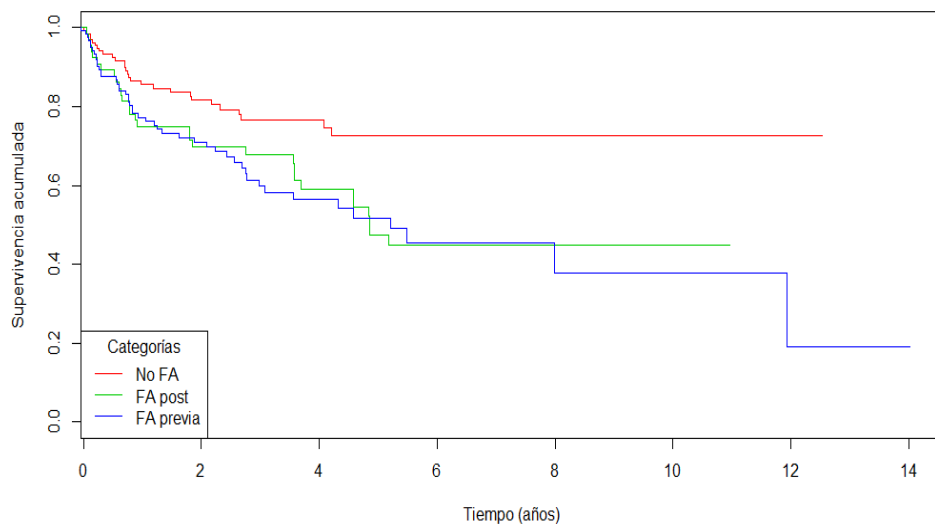


Figura 16. Hospitalización por IC en relación a la presencia y momento de aparición de FA (p log Rank = 0.025)

#### 4.3.4. Tratamiento médico previo a la terapia de resincronización cardiaca

En las **figuras 17-20** se muestra el efecto del tratamiento farmacológico que tenían los pacientes previamente al implante de la TRC con BB, IECA/ARA-II, ARM y digoxina sobre la supervivencia. Sólo el tratamiento con digoxina se asoció con una mayor mortalidad.

No se observaron diferencias significativas respecto al tratamiento farmacológico con BB, IECA/ARA-II o ARM. Sin embargo, se observaba una tendencia a un mejor pronóstico de los pacientes tratados con estos fármacos, especialmente con BB y IECA/ARA-II. Se mantienen diferencias entre las curvas de ambos tratamientos al menos hasta los 6 años de seguimiento.

De forma similar, tampoco se mostró beneficio en el seguimiento a largo plazo del tratamiento farmacológico en la reducción de las hospitalizaciones por IC con IECA/ARA - II (p log Rank 0.068), BB (log Rank 0.239), ARM (log Rank 0.339), y la digoxina tampoco mostró efecto sobre la hospitalización por IC (p log Rank 0.183).

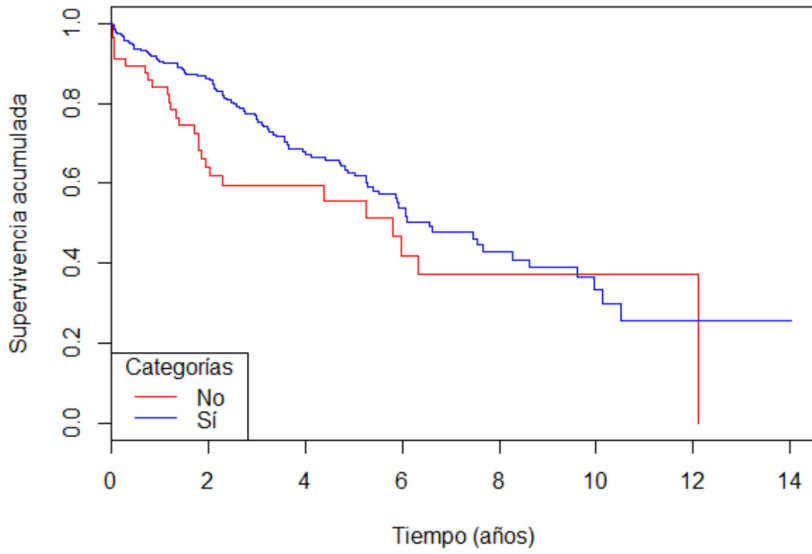


Figura 17. Supervivencia acumulada según el tratamiento con Beta-bloqueantes ( $p$  log Rank = 0.081)

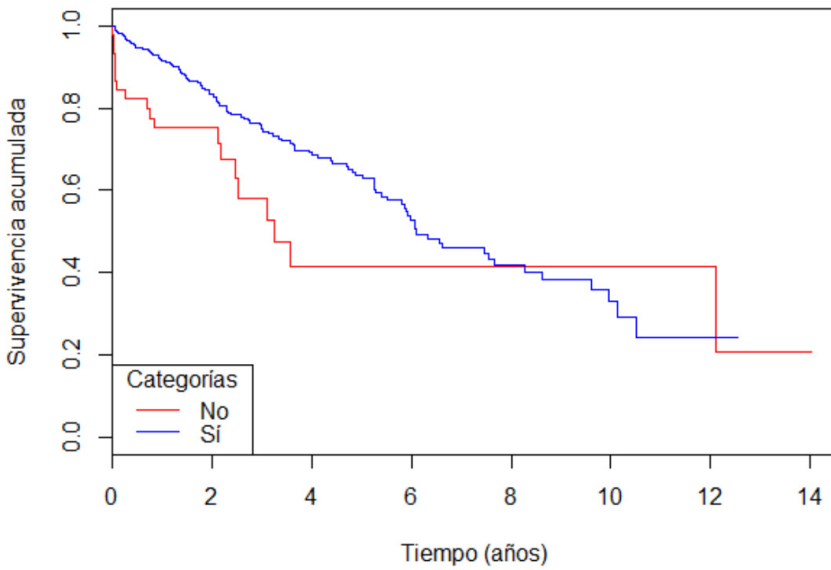


Figura 18. Supervivencia acumulada según el tratamiento con IECA/ARA- II ( $p$  log Rank = 0.092)

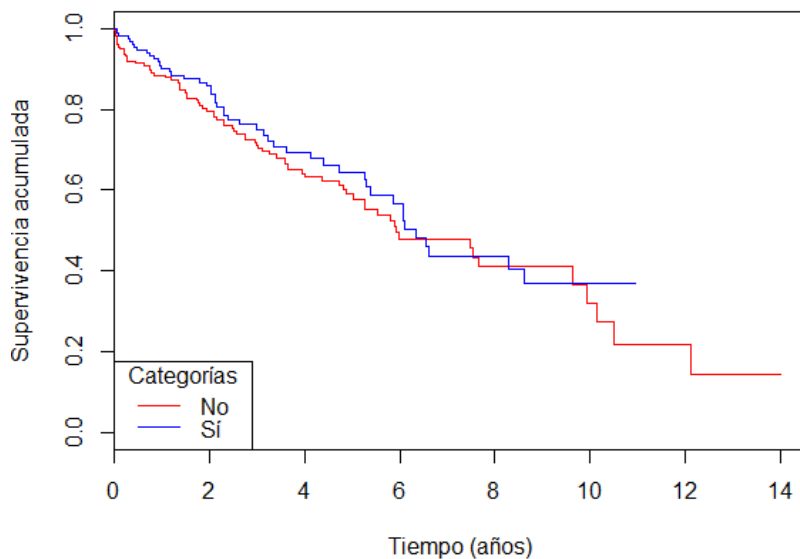


Figura 19. Supervivencia acumulada según el tratamiento con antialdosterónicos (p log Rank = 0.463)

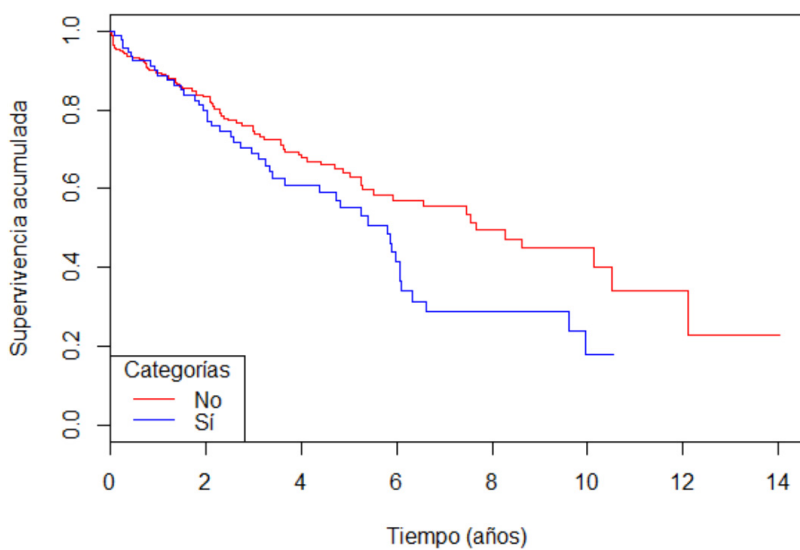


Figura 20. Supervivencia acumulada según el tratamiento con digoxina (p log Rank = 0.041)

## 4.4. Eventos cardiovasculares mayores

### 4.4.1. Mortalidad

Se realizó a 328 pacientes sometidos a TRC, un seguimiento medio de 3.5 años (mínimo 3 días y máximo 14 años). Seis pacientes se trasplantaron a los 3 años tras ser sometidos a la TRC, de ellos, 2 fallecieron en el año posterior al trasplante cardíaco. Un paciente falleció durante el mismo ingreso del implante del dispositivo de estimulación biventricular por IC refractaria, y otro paciente precozmente tras el alta por tormenta arrítmica.

En el primer año de seguimiento, 34 (10.4%) pacientes fallecieron; de estos un 55.9% de las causas fue de etiología cardiovascular, en su mayoría por insuficiencia cardíaca (73.7%). Al finalizar el seguimiento el 38.2% de los pacientes habían fallecido. Las causas de mortalidad durante el seguimiento a largo plazo han sido las siguientes:

- *Mortalidad cardiovascular: 55 (44 %)*
  - Insuficiencia Cardíaca: 41 (74.5%)
  - Eventos arrítmicos: 12 (21.9%)
  - Evento coronario agudo: 2 (3.6%)
- *Mortalidad no cardiovascular: 38 (30.4%)*
  - Infecciones: 23 (60.5%)
  - Neoplasia: 8 (21.1%)
  - Hemorragias: 7 (18.4%)
- *Otros y/o desconocido: 32 (25.6%)*

En la **figura 21** se muestra la supervivencia acumulada de los pacientes sometidos a TRC a lo largo del tiempo. La probabilidad de supervivencia al año fue de 89.2%, a los 5 años de 61.3%, y a los 10 años de 33.4%.

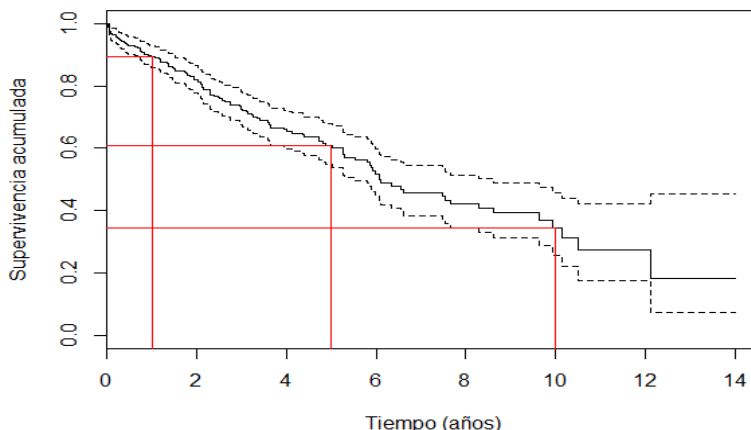


Figura 21. Supervivencia acumulada de los pacientes sometidos a TRC a lo largo del seguimiento según el método de Kaplan Meier (las líneas rojas indican 1 año, 5 años y 10 años)

Para evaluar los predictores independientes de mortalidad se construyó un modelo de regresión de Cox en el que se incluyeron los siguientes factores: edad, sexo, etiología, ritmo en el momento del implante, morfología y duración del QRS previo al implante, NYHA basal, FEVI basal y diámetro AI basal, y localización del electrodo en el seno coronario. En las tablas de correlación se incluyeron las variables introducidas en el análisis observándose la ausencia de asociación entre ellas. En la **tabla 7** se muestran los resultados del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 7. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad en pacientes con TRC

Variable	HR	CI 95%	p-valor
Edad	1.05	1.02 - 1.08	< 0.001
Varón	1.53	0.83 - 2.83	0.170
Etiología isquémica	1.78	1.10 - 2.87	0.019
FA al implante	1.03	0.64 - 1.67	0.890
BRIHH	1.10	0.68 - 1.78	0.690
QRS basal	1.00	0.99 - 1.01	0.428
CF			
NYHA II	1		
NYHA III	1.80	0.86 - 3.75	0.120
NYHA IV ambulatoria	4.78	1.70 - 13.43	0.003
FEVI basal (%)	0.98	0.96 - 1.01	0.260
Diámetro AI (mm)	1.02	0.99 - 1.05	0.081
Electrodo VI en SC			
Anterior	1		
Lateral	0.69	0.42 - 1.14	0.140
Posterolateral	0.68	0.34 - 1.34	0.260

AI: aurícula izquierda; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de his; CF: clase funcional; DAI - TRC: desfibrilador automático implantable - resincronizador; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; SC: seno coronario; VI: ventrículo izquierdo HR: hazard ratio ; CI 95%: intervalo de confianza 95%

La capacidad discriminativa del modelo de Cox para la ocurrencia de la muerte durante el primer año fue  $AUC = 0.71$  (IC 95%: 0.69 - 0.82), a los 5 años fue  $AUC = 0.69$  (IC 95% 0.65 - 0.76) y a los 10 años tuvo un  $AUC = 0.68$  (IC 95% 0.56 - 0.79). Mostrando adecuada capacidad de discriminación para la predicción de mortalidad, pero siendo menor con el paso del tiempo (**figura 22**).

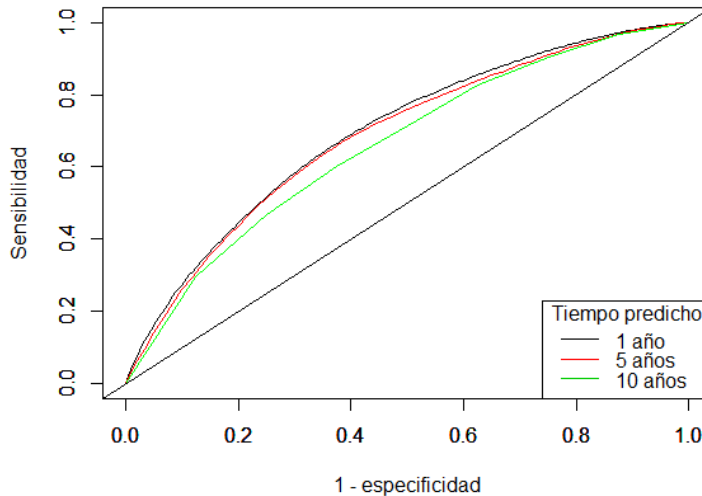


Figura 22. Curva ROC para todas las causas de mortalidad al año (negro), a los 5 años (rojo) y a los 10 años (verde) por el modelo de riesgos proporcionales

#### 4.4.2. Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca

Durante el seguimiento, 128 pacientes (39.0%) presentaron algún ingreso de causa cardiovascular. Siendo en su mayoría por IC crónica descompensada (31.1%), con una mortalidad intrahospitalaria del 5.2%. Otras causas de hospitalización cardiovascular fueron durante el seguimiento a largo plazo: síndrome coronario agudo (5 pacientes), arritmias ventriculares (9 pacientes), ictus (5 pacientes), isquemia aguda de miembros inferiores (2 pacientes) y enfermedad tromboembólica pulmonar severa (5 pacientes). El tiempo medio (DE) de aparición de IC fue 3 (2.8) años. La probabilidad de hospitalización por IC al año fue de 18.0%, a los 5 años de 30.4%, y a los 10 años de 31.7% (**figura 23**).

Para evaluar los predictores de hospitalización por IC se construyó un modelo de regresión en el que se incluyeron los siguientes factores: edad, sexo, etiología, ritmo en el momento del implante, morfología y duración del QRS previo al implante, clase funcional

NYHA, FEVI basal y la localización del electrodo en el seno coronario. Previamente al mismo se evaluaron las variables introducidas a través de los análisis de correlación para analizar la ausencia de asociación entre ellas. En la **tabla 8** se muestran los resultados del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

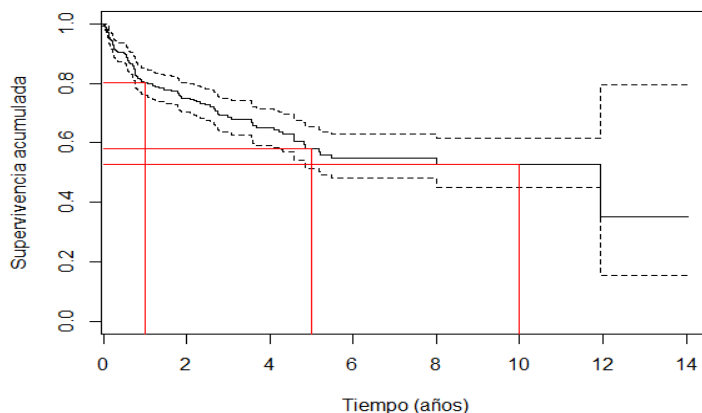


Figura 23. Supervivencia acumulada libre de hospitalizaciones por IC en los pacientes sometidos a TRC a lo largo del seguimiento según el método de Kaplan Meier (las líneas rojas indican 1 año, 5 años y 10 años)

Tabla 8. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para hospitalizaciones por IC en pacientes con TRC

Variable	HR	CI 95%	p-valor
Edad	1.01	0.98 - 1.04	0.420
Varón	1.89	0.99 - 3.59	0.054
Etiología isquémica	1.37	0.83 - 2.26	0.220
FA al implante	0.99	0.59 - 1.67	0.980
BRIHH	1.07	0.65 - 1.75	0.800
QRS basal	1.00	0.99 - 1.01	0.890
FEVI	0.99	0.96 - 1.02	0.600
CF			
NYHA II	1		
NYHA III	1.47	0.77 - 2.78	0.240
NYHA IV ambulatoria	2.84	0.89 - 9.00	0.077
Electrodo VI en SC			
Anterior	1		
Lateral	1.02	0.58 - 1.79	0.960
Posterolateral	0.81	0.40 - 1.67	0.570

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de his; CF: clase funcional; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; SC: seno coronario; VI: ventrículo izquierdo. HR: hazard ratio; CI 95%: intervalo de confianza 95%

El poder discriminatorio del modelo de Cox para la ocurrencia de hospitalización por IC durante el primer año fue  $AUC = 0.61$  (IC 95%: 0.61 - 0.74), a los 5 años fue  $AUC = 0.61$  (IC 95% 0.59 – 0.75) y a los 10 años presentó un  $AUC = 0.60$  (IC 95% 0.52 – 0.70). Se observó una capacidad de discriminación moderada, que se mantiene constante a lo largo de los años (figura 24).

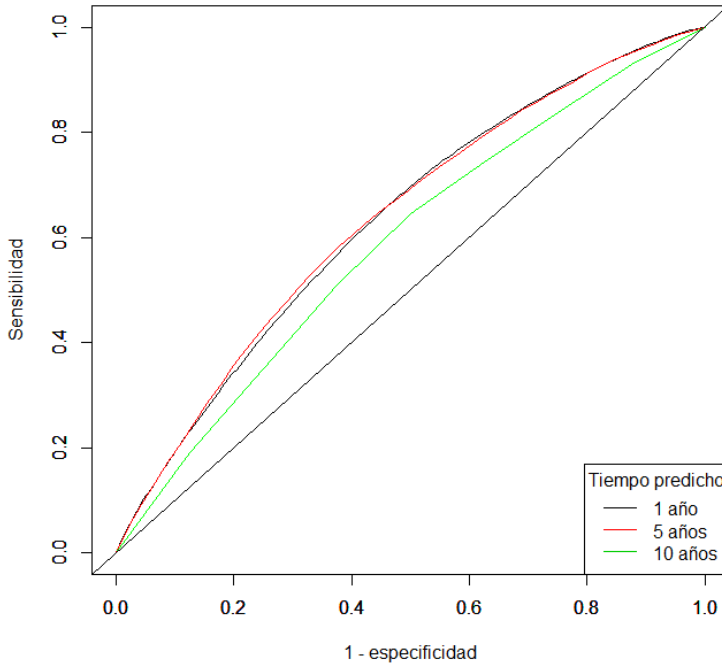


Figura 24. Curva ROC para hospitalizaciones por IC al año (negro), a los 5 años (rojo) y a los 10 años (verde) por el modelo de riesgos proporcionales

#### 4.5. Respuesta ecocardiográfica en el tiempo

##### 4.5.1. Características ecocardiográficas basales

La FEVI basal media fue 28%. En nuestra muestra más de la mitad de los pacientes presentaban insuficiencia mitral grave en el momento del implante de la TRC, de mecanismo funcional por dilatación severa del VI. En la **tabla 9** se resume los parámetros estructurales en situación basal, previa al implante de TRC.



Tabla 9: Características de la ecocardiografía basal

Parámetros ecocardiográficos basales	Media (DE)
VTDVI (ml)	215 (64)
VTSVI (ml)	156 (55)
FEVI Simpson (%)	28 (8)
Grado de IM, n(%)	
0	13 (4.0)
I	48 (14.6)
II	85 (25.9)
III	182 (55.5)
Diámetro AI (mm)	50 (7)
Área AI (cm <sup>2</sup> )	24 (9)
Volumen AI (ml)	72 (15)

AI: Aurícula izquierda; FE: Fracción de Eyección; IM: Insuficiencia mitral; VTDVI: Volumen telediastólico ventricular izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico ventrículo izquierdo  
Los valores se expresan como media y desviación standard (DE)

#### 4.5.2. Características ecocardiográficas en el seguimiento

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron estudiados mediante ecocardiografía. El ecocardiograma se realizó durante el primer año y posteriormente cada 3 ó 4 años, a petición del clínico responsable, o ante empeoramiento clínico del paciente. Durante el seguimiento, hasta un máximo de 14 años, se han realizado un máximo de 4 mediciones de los parámetros ecocardiográficos mencionados en los pacientes sometidos a TRC. Se realizó el primer ecocardiograma posterior al implante a 327 pacientes, él que no se realizó fue a un paciente fallecido durante el ingreso del implante. Se realizaron 2 mediciones de ecocardiograma a 181 pacientes, 3 mediciones a 51 pacientes y 4 mediciones a 10 pacientes.

Se ha observado durante el seguimiento una mejoría de la FEVI, así como reducción del VTSVI. Las variaciones de reducción del VTSVI y el incremento de la FEVI a 1 año, 3, 5 y 10 años del implante se muestran en la **tabla 10**. También hemos identificado que 68 pacientes (20.7%) presentaron normalización de la función y estructura del VI, asociándose con un mejor pronóstico clínico.

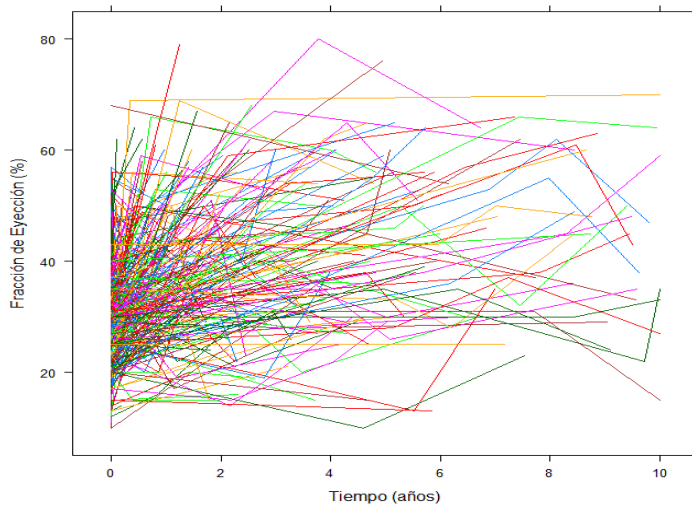
Tabla 10. Cambios ecocardiográficos en el seguimiento

	1 año	3 años	5 años	10 años
$\Delta$ FEVI (%)	+ 11	+ 12	+ 14	+ 19
$\Delta$ VTSVI (ml)	- 42	- 54	- 66	- 97

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico ventricular izquierdo;  $\Delta$ : cambio

#### 4.5.2. Variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En la **figura 25** se muestran los distintos patrones en la evolución de la FEVI a lo largo del tiempo en nuestra muestra de pacientes. Los perfiles evolutivos fueron muy variables, teniendo en cuenta que durante el seguimiento ha habido varios episodios intercurrentes que han provocado cambios significativos en las curvas de perfil que han podido modificar su evolución. La mayoría de estos eventos fueron debidos a arritmias, tanto por aparición de fibrilación auricular de difícil control (5 pacientes) con necesidad de ablación del nodo AV para optimizar la estimulación biventricular (2 pacientes), como arritmias ventriculares (5 pacientes). También se han observado otros eventos como: el implante de prótesis percutánea aórtica por estenosis aórtica severa (2 pacientes), el desarrollo de infarto agudo de miocardio (2 pacientes) y en algunos pacientes no se ha identificado la causa de variaciones tan bruscas de la FEVI durante el seguimiento (8 pacientes), que probablemente tenga relación con posibles causas no cardiovasculares o la evolución natural de la IC.



**Figura 25.** Patrones de la evolución de la FEVI en función del tiempo. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 26** se observa el incremento más significativo de la FEVI en el primer año y como se mantiene de forma constante en ligera progresión ascendente con el paso de los años. En la **figura 27** se muestra la evolución temporal de la FEVI en relación con el sexo. Esta imagen nos muestra el perfil de los cambios de la FEVI a lo largo del tiempo en el sexo

femenino y masculino. Se observaba un incremento de la FEVI en ambos sexos, con un perfil más ascendente en el sexo femenino tanto durante el primer año, como en los años posteriores.

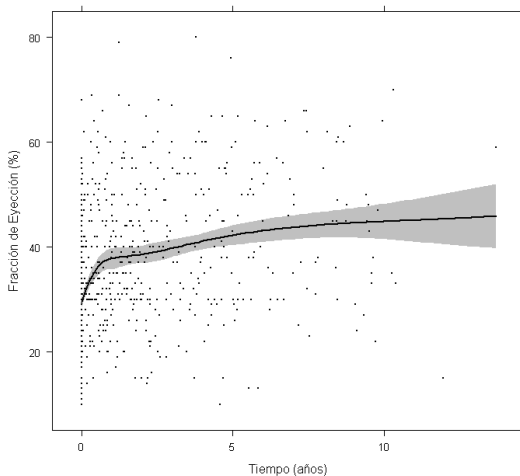


Figura 26. Evolución de la FEVI desde basal hasta el final del seguimiento. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

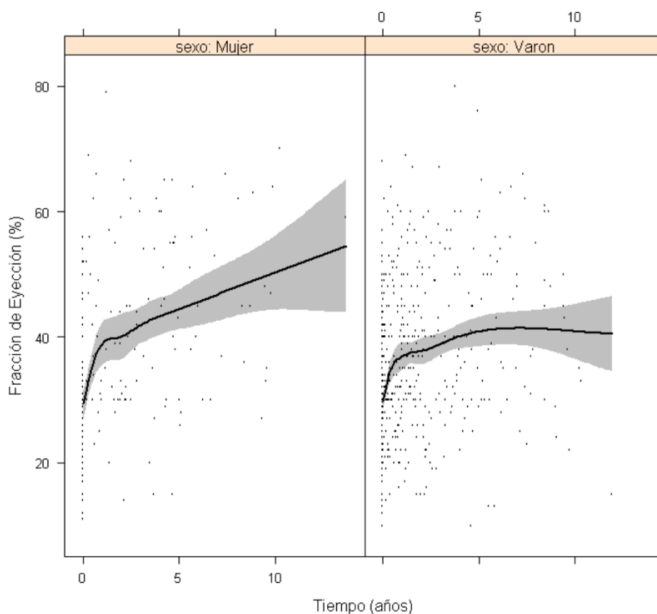
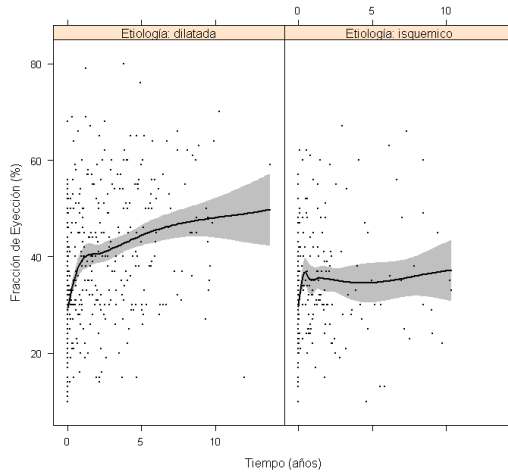


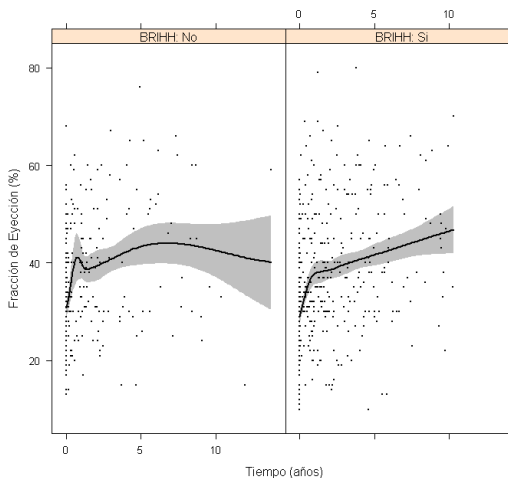
Figura 27. Evolución de la FEVI en función del tiempo en ambos sexos. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 28** se muestran los distintos patrones en la evolución de la FEVI en relación a la etiología isquémica o no isquémica de la miocardiopatía. Se evidenciaba una mejoría mayor en la etiología dilatada (no isquémica).



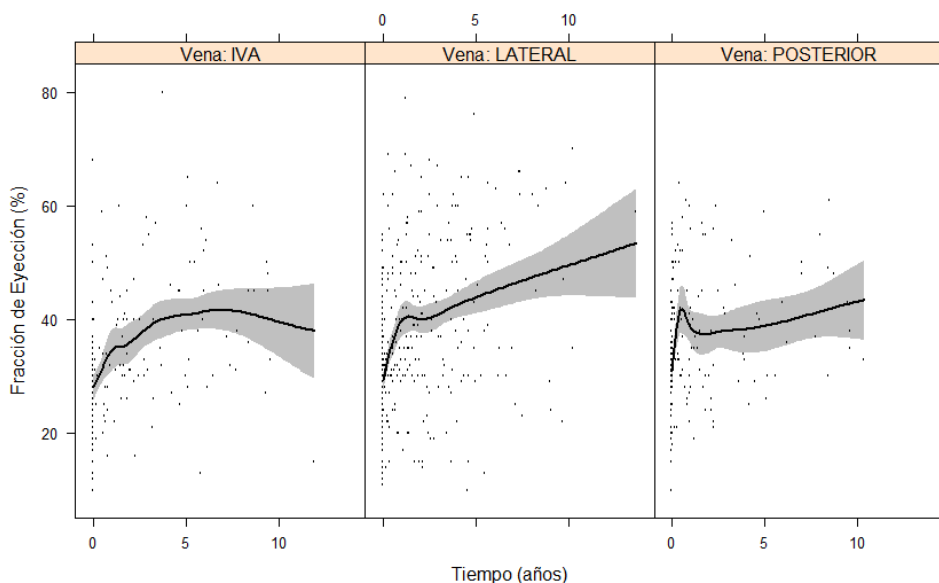
**Figura 28.** Evolución de la FEVI en función de la etiología y el tiempo de seguimiento (desde basal hasta el final de seguimiento). Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 29** se muestran los distintos patrones en la evolución de la FEVI en relación a la presencia o no de BRIHH. Con mejor perfil evolutivo en pacientes con BRIHH.



**Figura 29.** Evolución de la FEVI en función de la presencia o no de BRIHH previo y el tiempo de seguimiento (desde basal hasta el final de seguimiento).Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 30** se observa el perfil evolutivo de la FEVI a lo largo del tiempo según la localización en el seno coronario del electrodo VI. Se mostró un mejor perfil cuando el electrodo es implantado en la vena lateral.



**Figura 30.** Evolución de la FEVI en función de la localización del electrodo de VI en vena anterior, posterior o lateral del seno coronario (desde basal hasta el final de seguimiento).  
Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 31** se observa el perfil evolutivo de la FEVI a lo largo del tiempo según la clase funcional NYHA en el momento del implante. Se observó un menor tiempo de seguimiento y mayores intervalos de confianza de los pacientes en NYHA II, por la indicación del implante más reciente. Los pacientes en NYHA III mostraron una mejoría de la FEVI más homogénea. Por otro lado, los pacientes en NYHA IV ambulatoria presentaron una respuesta más dispersa y con menor número de pacientes, observándose una caída inicial que indica los pacientes que no respondieron a la TRC.

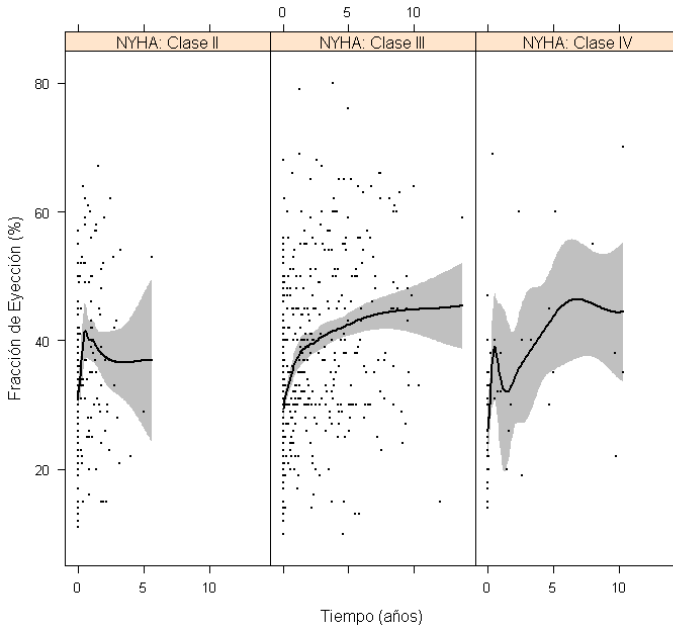


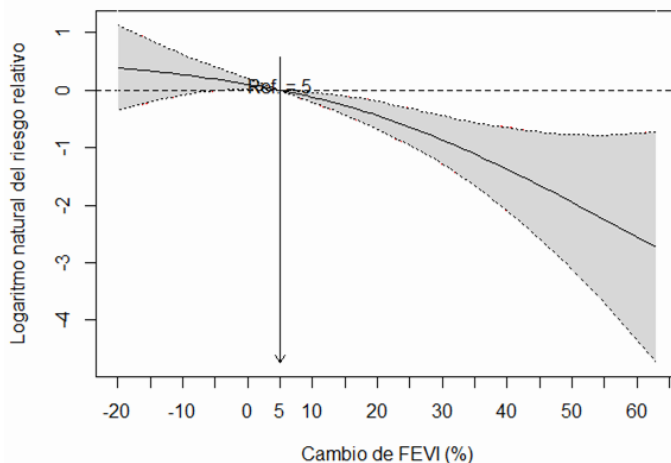
Figura 31. Evolución de la FEVI en función de la clase funcional NYHA (desde basal hasta el final de seguimiento). Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

Cambios en la FEVI superiores o iguales al 5% se han asociado con reducción de la mortalidad y del desarrollo de IC (**tabla 11**). Pacientes con incrementos iguales o mayores del 5% presentaron una mortalidad del 33.6%, mientras que aquellos con incrementos menores del 5% presentaron una mortalidad del 46.4%. En la **figura 32** se observa cómo el riesgo de mortalidad en el seguimiento se reduce con mayor incremento de la FEVI.

Tabla 11. Eventos cardiovasculares en función del remodelado ventricular

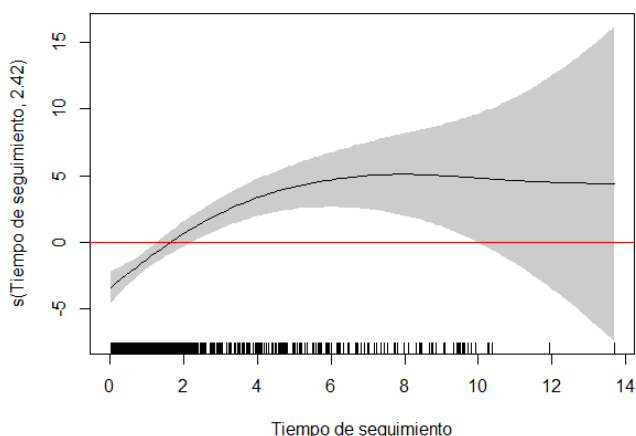
	$\Delta$ FEVI $\geq$ 5% n = 217	$\Delta$ FEVI < 5% n = 110	p-valor
Exitus, n (%)	73 (33.6)	51 (46.4)	0.017
Exitus Cardiovascular, n (%)	31 (14.3)	24 (21.8)	0.060
IC, n (%)	61 (28.1)	45 (40.9)	0.019

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca;  $\Delta$ : cambio.



**Figura 32.** Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función de porcentaje de cambio de la FEVI (Ref = 5%: punto de referencia son los incrementos del 5% de la FEVI; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo)

Para evaluar el efecto del cambio de la FEVI a lo largo del tiempo, se utilizaron los modelos mixtos lineales y generalizados. En estos modelos, la edad, el sexo, la etiología, la clase NYHA, ritmo en el momento del implante, y la duración y morfología del QRS, y la localización del electrodo en el SC fueron introducidos como variables independientes. Se observó una mejoría estadísticamente significativa del cambio de la FEVI a lo largo del tiempo (**figura 33**).



**Figura 33.** Evolución de la FEVI a lo largo del tiempo ajustado por el efecto de potenciales variables confusoras: edad, sexo, etiología, NYHA basal, ritmo implante, morfología y duración de QRS basal, localización del electrodo de VI (p valor < 0.0001 con 2.42 grados de libertad)

Asimismo se objetivó una mejoría mayor de ésta en pacientes con etiología no isquémica y QRS menos ancho. En la **tabla 12** se muestran los resultados del análisis.

Tabla 12: Factores que influyen en el cambio de la FEVI a lo largo del tiempo

VARIABLE	COEFICIENTES	EE	p-valor
Varón	-2.096	1.640	0.2019
Edad	0.013	0.070	0.8495
Etiología Isquémica	-3.090	1.398	0.0275
CF	-2.137	1.529	0.1628
NYHA III	-0.826	3.018	0.7843
NYHA IV ambulatoria			
FA	-1.095	1.365	0.4228
BRIHH	1.367	1.341	0.3084
QRS basal	-0.068	0.025	0.0069
Electrodo en SC			
Vena Lateral	3.458	1.715	0.0443
Vena Posterolateral	3.514	1.969	0.0648
Intercepto	22.907	6.328	0.0003

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de his; CF: Clase funcional; EE: error estándar de los coeficientes; FA: fibrilación auricular; NYHA: New York Heart Association; SC: seno coronario

#### 4.5.4. Variación del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

Reducciones superiores o iguales al 15% del VTSVI se han considerado como respuesta ecocardiográfica a la TRC y se han asociado con una reducción de los eventos cardiovasculares. Este parámetro se valoró en la primera ecocardiografía en 250 (76%) pacientes. Se observó dicho incremento en el 60.5% de ellos, y una reducción significativa de la hospitalización por IC en este grupo se observa en la **tabla 13**:

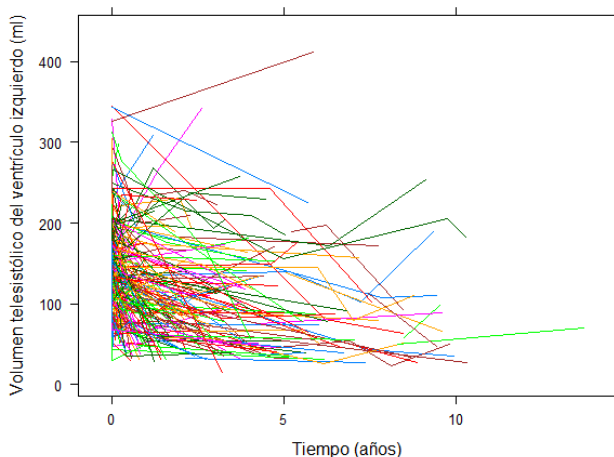
Tabla 13. Eventos Cardiovasculares según cambio en el VTSVI.

	$\Delta$ VTSVI $\geq$ 15% n = 135	$\Delta$ VTSVI < 15% n = 85	p-valor
Exitus, n (%)	32 (23.7)	26 (30.6)	0.166
Exitus Cardiovascular, n (%)	11 (8.1)	13 (15.3)	0.121
IC, n (%)	34 (25.2)	34 (40.0)	0.016

IC: insuficiencia cardiaca; VTSVI: volumen telesistólico ventricular izquierdo;  $\Delta$ : cambio

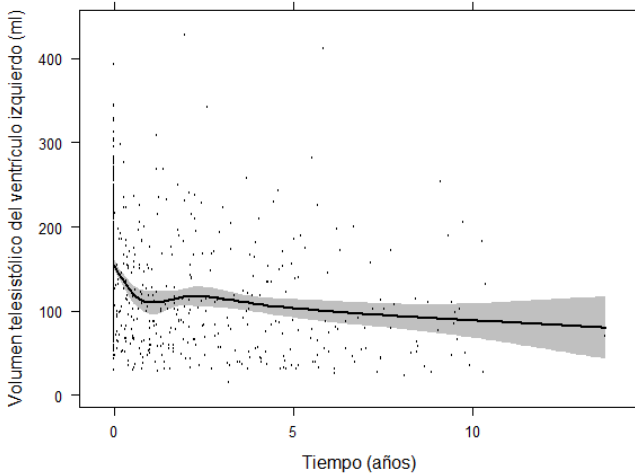


En la **figura 34** se observan los perfiles evolutivos del VTSVI a lo largo del seguimiento, con grandes variaciones de unos pacientes a otros. De forma similar a como ocurría con los cambios de la FEVI a lo largo del tiempo, podrían estar influenciados por eventos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares que se han descrito previamente, y la propia evolución de la IC.



**Figura 34.** Patrones de la evolución del VTSVI en función del tiempo. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 35** se observa la reducción del VTSVI a lo largo del tiempo, observándose una mayor reducción durante el primer año, y manteniéndose una ligera reducción de forma estable durante el seguimiento.



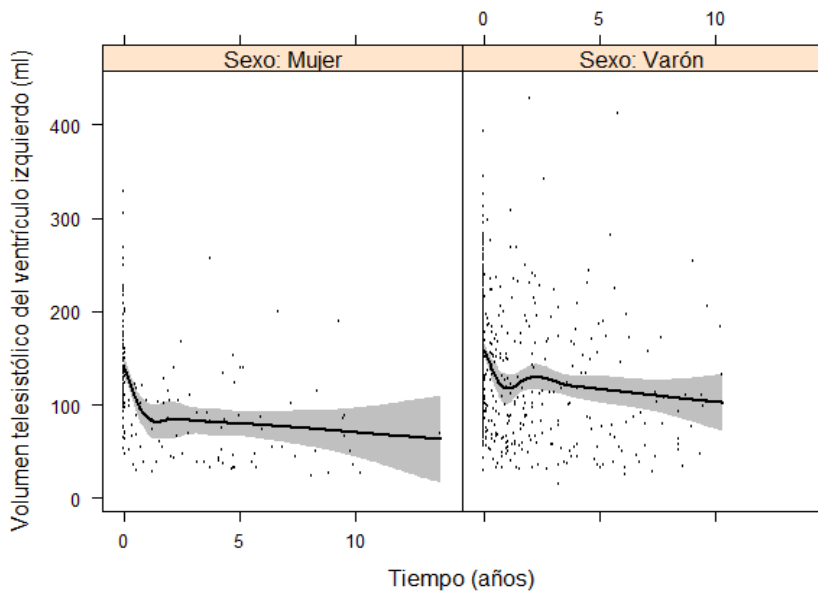
**Figura 35.** Evolución del VTSVI desde basal hasta el final del seguimiento  
 VTSVI: volumen telesistólico ventricular izquierdo. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

Al igual que ocurría en la evolución a lo largo del tiempo con la FEVI, se presentaron cambios similares en los perfiles del VTSVI, con una reducción más marcada durante el primer año y después una estabilidad en la reducción del VTSVI a lo largo del seguimiento.

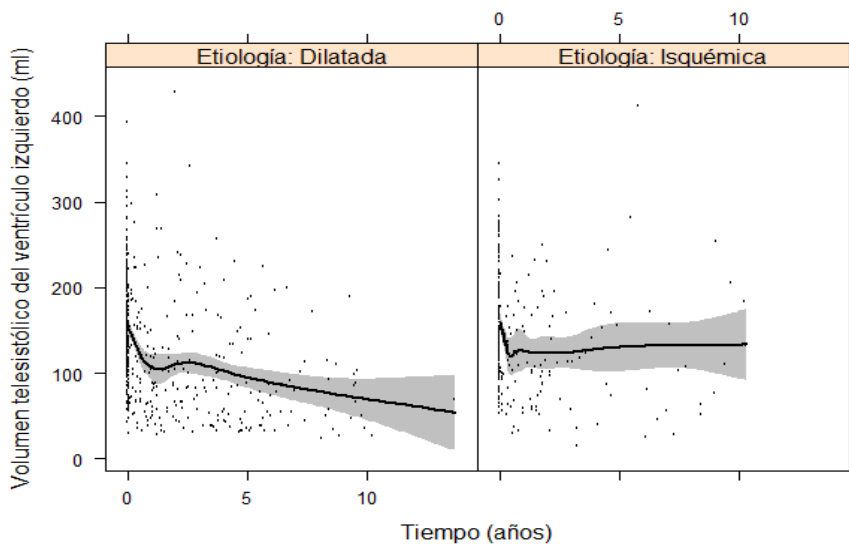
En relación a las diferencias observadas en relación al sexo, se objetivó una reducción de los VTSVI en el primer año en ambos sexos y posteriormente se observó una tendencia permanente de reducción del VTSVI, más marcada en el sexo femenino (**figura 36**).

En relación a la etiología isquémica *vs* no isquémica se observaron en ambas una reducción inicial de los VTSVI. Este efecto sobre el remodelado inverso se mantuvo más pronunciado en la etiología no isquémica a lo largo del tiempo (**figura 37**).

La presencia de BRIHH mostró una mayor reducción del VTSVI que en ausencia de este trastorno de conducción (**figura 38**). En la **figura 39** se observa el perfil evolutivo del VTSVI según la NYHA basal, observándose una reducción del VTSVI en los 3 grupos. Sin embargo, la tendencia más homogénea se observó en los pacientes en NYHA III, y los pacientes en NYHA II presentaron un seguimiento más corto.



**Figura 36.** Evolución del VTSVI en función del tiempo en ambos sexos  
 Tiempo: tiempo de seguimiento (años)



**Figura 37.** Evolución del VTSVI en función del tiempo en etiología isquémica y no isquémica  
 Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

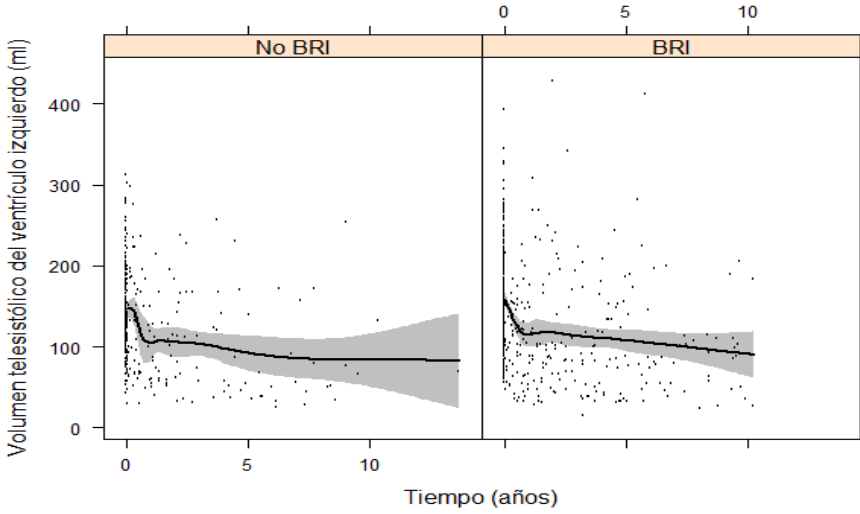


Figura 38. Evolución del VTSVI en función del tiempo en presencia de BRIHH previo o no  
Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

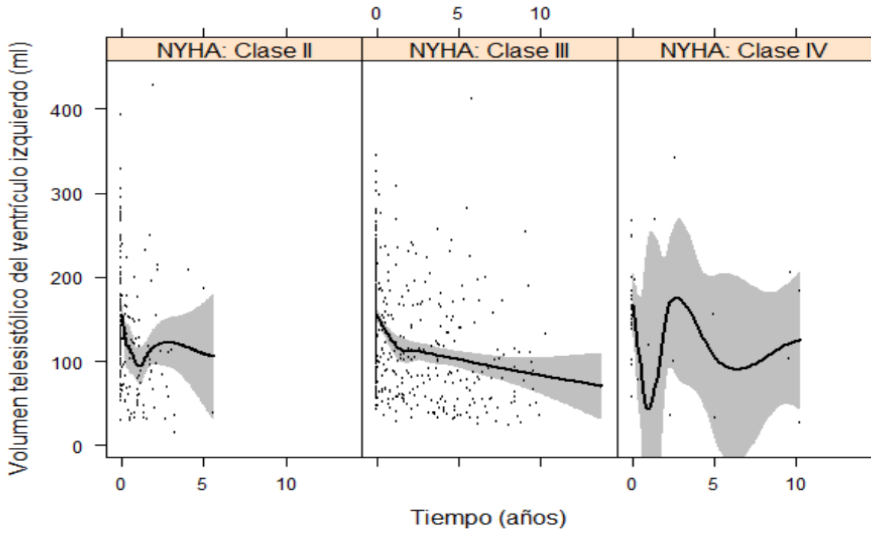
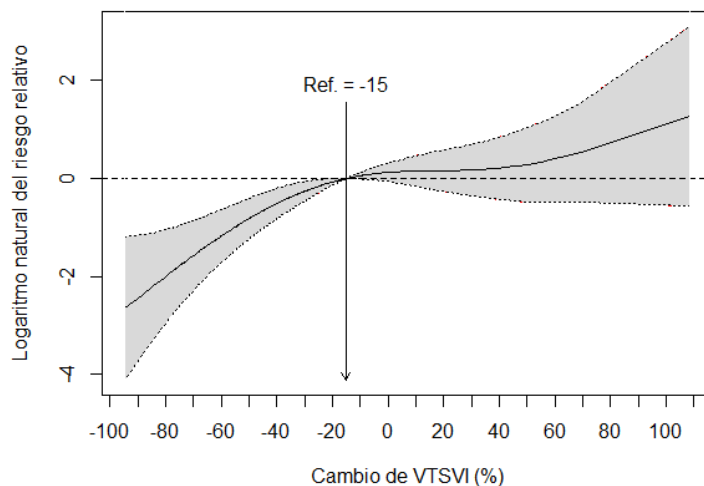


Figura 39. Evolución del VTSVI en función del tiempo según la clase funcional NYHA  
Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

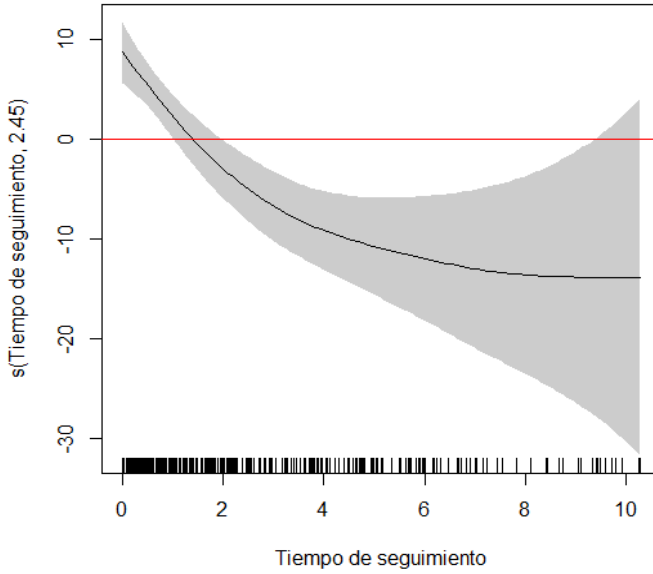
En la **figura 40** se observa que mayores reducciones de los VTSVI se asociaron con una mayor reducción de la mortalidad de forma significativa.



**Figura 40.** Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función de porcentaje de cambio del VTSVI (Ref = - 15%: punto de referencia son la reducción del 15%; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo)

Para evaluar el efecto del cambio del VTSVI a lo largo del tiempo, se utilizaron los modelos mixtos lineales y generalizados de forma similar al usado para la FEVI. En estos modelos, la edad, el sexo, la etiología, la clase funcional, ritmo en el implante, la duración y morfología del QRS y la localización del electrodo en el SC fueron introducidos como variables independientes.

En la **figura 41** se observa una reducción del VTSVI durante el tiempo de seguimiento, ajustado por las variables confusoras introducidas en el análisis.



**Figura 41.** Evolución del VTSVI a lo largo del tiempo ajustado por el efecto de potenciales variables confusoras: edad, sexo, etiología, NYHA basal, ritmo implante, anchura y morfología del QRS, localización de electrodo de VI en el seno coronario (p-valor < 0.001 con 2.45 grados de libertad)

Los pacientes que presentaban a lo largo del seguimiento una mayor reducción del VTSVI eran los pacientes con BRIHH basal, y los que presentaban una menor reducción del VTSVI eran pacientes en NYHA IV . En la **tabla 14** se muestran los coeficientes de cada una de las variables y su relación con el cambio del VTSVI a lo largo del seguimiento.

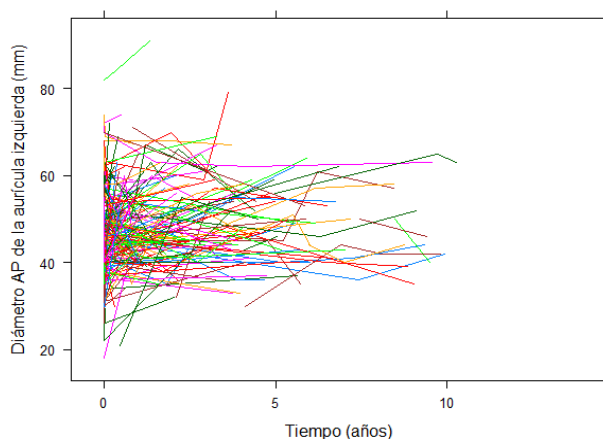
Tabla 14. Factores que influyen en el cambio del VTSVI a lo largo del tiempo

VARIABLES	COEFICIENTES	EE	p-valor
Varón	- 6.119	4.766	0.1999
Edad	0.064	0.193	0.7409
Etiología Isquémica	- 7.005	4.053	0.0848
CF	- 6.839	4.016	0.0894
NYHA III	- 31.880	10.463	0.0025
NYHA IV ambulatoria			
FA	- 2.397	3.833	0.5321
BRIHH	7.923	3.809	0.0382
Anchura QRS basal	- 0.075	0.076	0.3222
Localización en SC			
Vena Lateral	6.481	5.549	0.2435
Vena Posterolateral	10.419	6.052	0.0860
Intercepto	-37.678	18.029	0.0373

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de his; CF: Clase funcional; DAI: desfibrilador automático implantable; EE: error estándar de los coeficientes; FA: fibrilación auricular; NYHA: New York Heart Association; SC: seno coronario

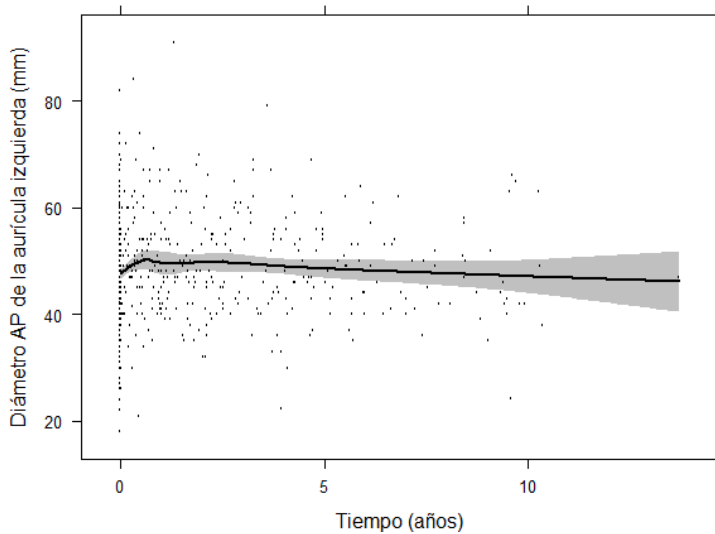
#### 4.5.5. Variación del diámetro de la aurícula izquierda

La reducción del tamaño de la AI tras el implante de la terapia de resincronización cardíaca también se asoció con un mejor pronóstico durante el seguimiento. En la **figura 42** se observan los perfiles evolutivos del diámetro de AI a lo largo del seguimiento, con grandes variaciones de unos pacientes a otros.



**Figura 42.** Patrones de la evolución del diámetro de AI en función del tiempo.  
AI: aurícula izquierda; AP: antero - posterior. Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En el perfil evolutivo del diámetro de la AI a lo largo del tiempo se observó un pequeño aumento inicial y posteriormente un descenso progresivo constante (**figura 43**).



**Figura 43.** Evolución del diámetro de la AI desde basal al final del seguimiento.  
Tiempo: tiempo de seguimiento (años). AI: aurícula izquierda

Al igual que ocurre en la evolución a lo largo del tiempo con la FEVI y el VTSVI, se han producido variaciones en el diámetro de la AI tras la TRC. En relación a las diferencias observadas en relación al sexo, se observaba una tendencia permanente con una reducción muy discreta del diámetro de la AI, más marcada en el sexo femenino (**figura 44**).

En relación a la etiología isquémica vs no isquémica se observó una mayor reducción de la AI con la etiología no isquémica. Sin embargo, un perfil más heterogéneo en la isquémica (**figura 45**). En la **figura 46** se muestra la variación del diámetro de la AI a lo largo del tiempo en presencia de BRIHH o en ausencia del mismo.



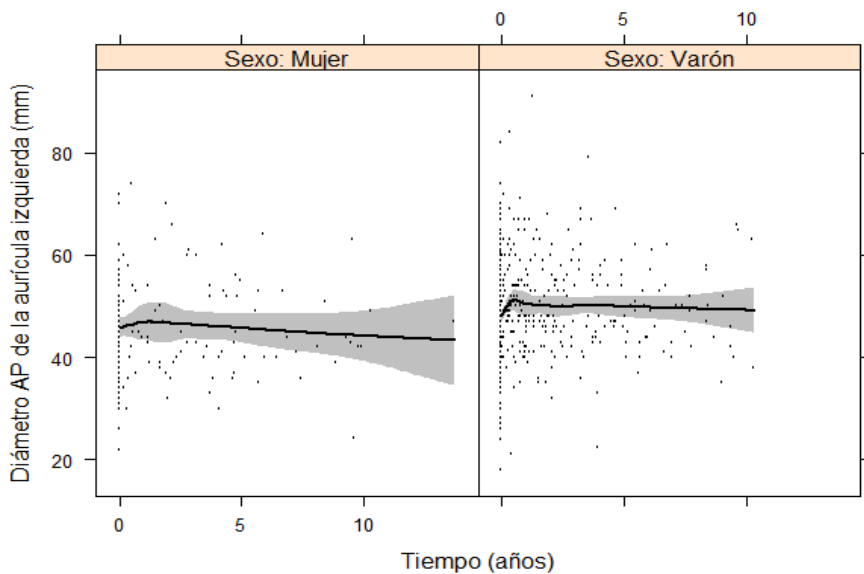


Figura 44. Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en ambos sexos. Tiempo: tiempo de seguimiento (años). AI: aurícula izquierda

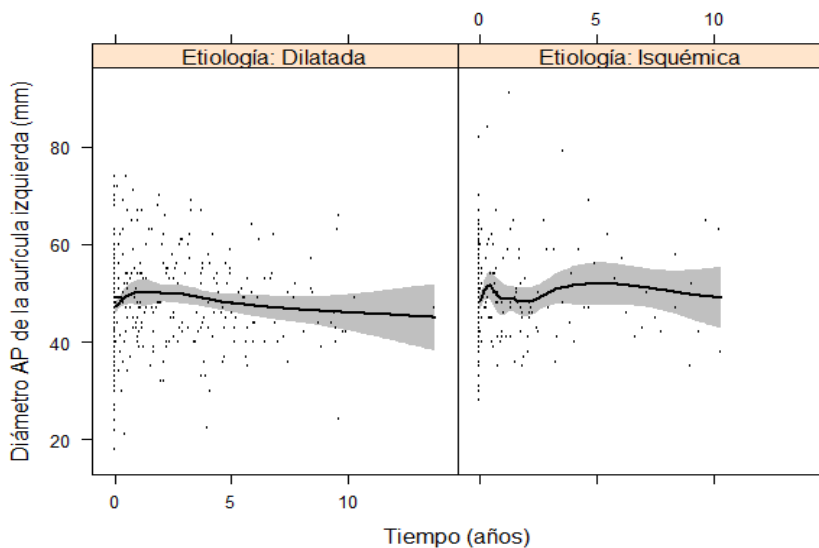


Figura 45. Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en la etiología isquémica y etiología no isquémica de la IC. Tiempo: tiempo de seguimiento (años). AP: antero-posterior

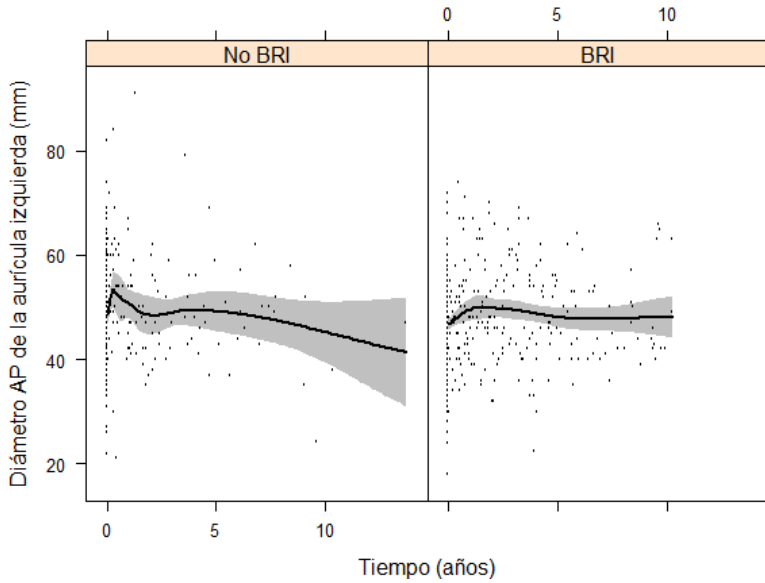


Figura 46. Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en presencia de BRIHH o no BRIHH  
 Tiempo: tiempo de seguimiento (años)

En la **figura 47** se muestra la tendencia de que las mayores reducciones del diámetro de la AI se asociaron con una mayor reducción de la mortalidad. En cambio, los incrementos de estos muestran una tendencia a un aumento de mortalidad.

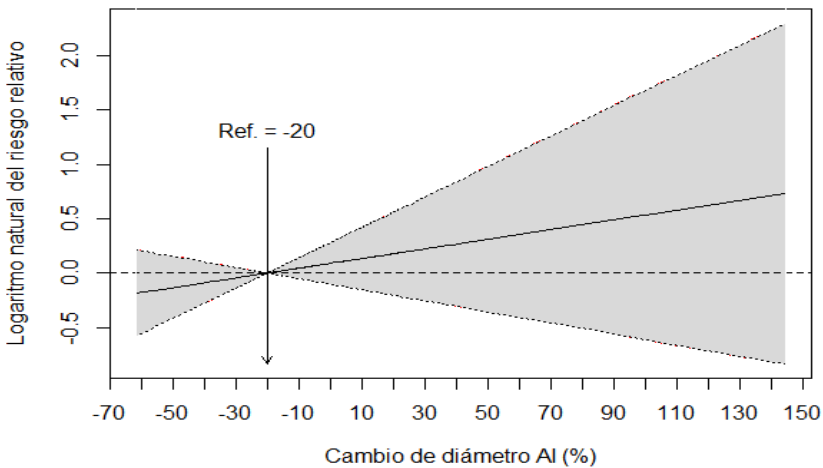


Figura 47. Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función del porcentaje de cambio del diámetro de la AI (Ref = -20%: punto de referencia son las reducciones del 20% en el diámetro de la AI; AI: aurícula izquierda)

#### 4.6. Respuesta a la terapia de resincronización cardiaca

La respuesta ecocardiográfica, valorada por incremento absoluto de la FEVI de al menos 5% y/o reducción del VTSVI de un 15% fue del 73.2%, y la respuesta clínica tras el implante del dispositivo fue del 72.6%. La respuesta a la TRC valorada por el remodelado ventricular inverso y por mejoría de los parámetros clínicos, estar vivos con mejoría en la clase funcional NYHA y sin hospitalizaciones por IC, se observó en 120 pacientes (54.8%) durante el seguimiento.

En la **tabla 15** se muestra la diferencia entre los eventos cardiovasculares (supervivencia, supervivencia cardiovascular, hospitalización cardiovascular, hospitalización por IC) en función de la respuesta ecocardiográfica a la TRC.

**Tabla 15.** Eventos clínicos según la respuesta ecocardiográfica a la TRC

	Respuesta ecocardiográfica n=240 (73.2%)	No respuesta ecocardiográfica n=88 (26.6%)	p-valor
Supervivencia total	142 (59.2)	32 (36.8)	< 0.001
Supervivencia cardiovascular	39 (16.2)	26 (29.9)	0.006
Ingreso cardiovascular	91 (37.9)	49 (56.3)	0.003
Hospitalización IC	78 (32.5)	46 (52.9)	0.001

#### 4.7. Modelos de predicción dinámica (Joint Model)

Las tendencias actuales en la práctica médica hacia la medicina personalizada y el papel predominante que las predicciones individualizadas pueden desempeñar, nos han llevado a realizar un modelo de predicción de supervivencia a lo largo del tiempo en función de la edad, sexo y los valores repetidos de la FEVI aplicando el método del joint model (**tabla 16**).

Los resultados del joint model se expresan como relaciones de riesgo con sus correspondientes intervalos de confianza. El joint model mostró que los perfiles de la FEVI tomados durante el seguimiento tras la TRC se asociaron con modificaciones de la supervivencia de los pacientes de forma individualizada.

Tabla 16: Modelo de predicción dinámica para supervivencia

	SUPERVIVENCIA	
	Coefficiente (SE)	HR (CI 95%)
Edad	0.05 (0.01)	1.05 (1.03 - 1.07)
Sexo masculino	0.57 (0.23)	1.57 (1.12 - 2.77)
FEVI ( $\alpha$ )	- 0.03 (0.01)	0.97 (0.95 - 0.98)

Coef: coeficiente; FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; SE: desviación standard  
 HR (CI 95) significa la relación de riesgo (intervalo de confianza del 95%)

Hemos tomado como ejemplo 2 pacientes de forma aleatoria, cada uno de ellos con varias medidas de FEVI a lo largo del seguimiento y hemos aplicado el modelo de predicción dinámica.

En el primer caso (*paciente ejemplo A*), en la **figura 48** se ve como varía la predicción que podemos estimar de la supervivencia en función de las mediciones de la FEVI tras el implante del dispositivo de estimulación biventricular. A mayor número de determinaciones en el seguimiento, ajustado por edad, sexo y tiempo desde el implante nos permitirá conocer mejor su pronóstico vital, además de identificar respondedores tardíos a la terapia de resincronización cardiaca.

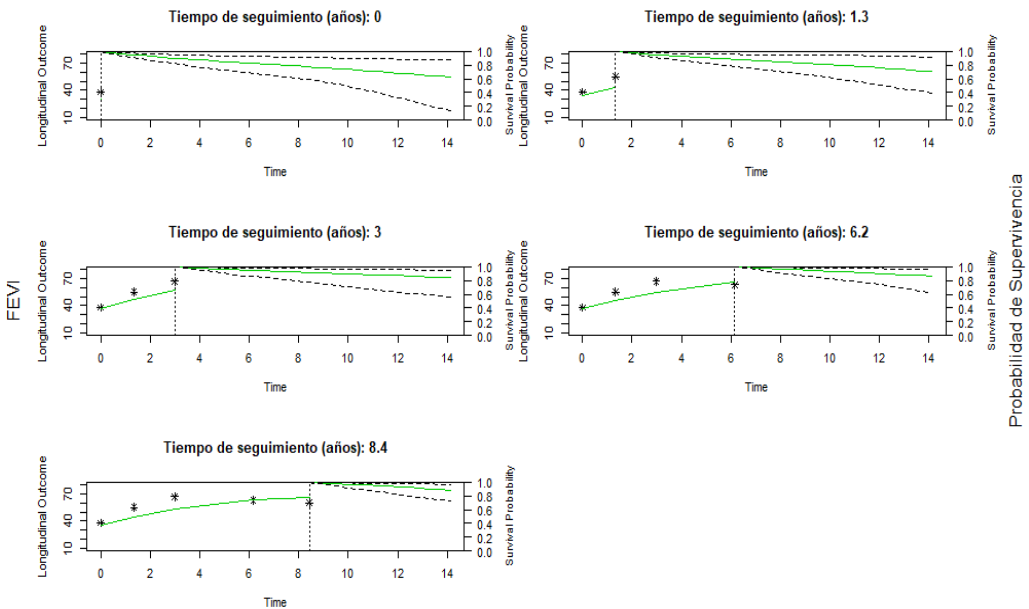


Figura 48. Joint model para el paciente ejemplo A  
 Time = tiempo. \* medición de la FEVI a lo largo del tiempo

En el siguiente caso seleccionado podemos ver la misma influencia de las mediciones de FEVI repetidas en el pronóstico del *paciente ejemplo B* (figura 49). En este caso el paciente presenta un menor seguimiento. Se observa en las medidas repetidas de la FEVI, un menor incremento de la misma tras el implante de la TRC y esto se traduce en una probabilidad de mortalidad mayor.

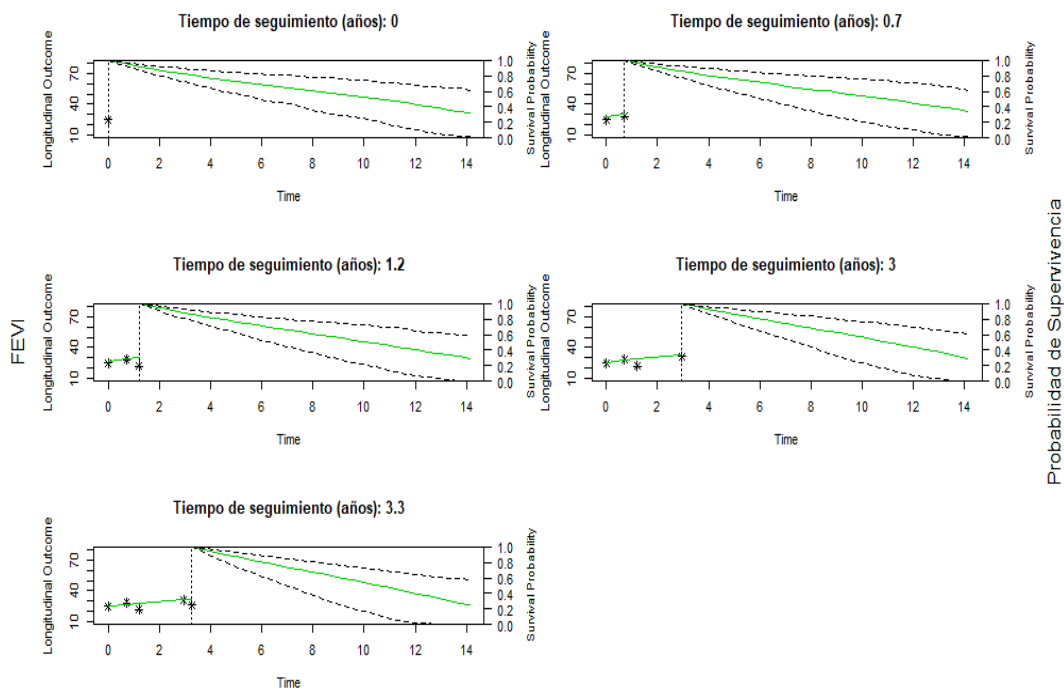


Figura 49. Joint model para el paciente ejemplo B  
Time = tiempo . \* medición de la FEVI a lo largo del tiempo

La tabla 17, figura 50 y figura 51 representan los valores de AUC para este modelo de regresión para los intervalos de tiempo específicos: 2, 4, 5, 9 y 12 años. Según se incrementa el tiempo de seguimiento, el modelo de predicción dinámica ha mostrado una mejor capacidad de discriminación según los valores AUC dependientes del tiempo en ambos casos.

Tabla 17: Valores de AUC para el modelo de predicción dinámica

$\Delta$ tiempo (años)	AUC paciente ejemplo A	AUC paciente ejemplo B
2	0.6595	0.5887
4	0.6801	0.6050
5	0.6909	0.6138
9	0.7362	0.6540
12	0.7612	0.6860

$\Delta$ : incremento; AUC: area under curve

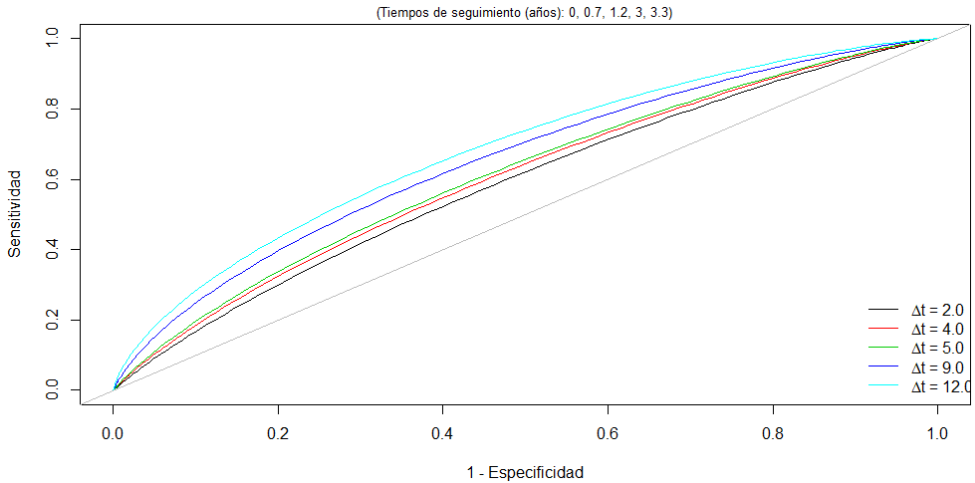


Figura 50. Curva ROC para mortalidad según el modelo de predicción dinámica a 2, 4, 5, 9 y 12 años en el paciente ejemplo A

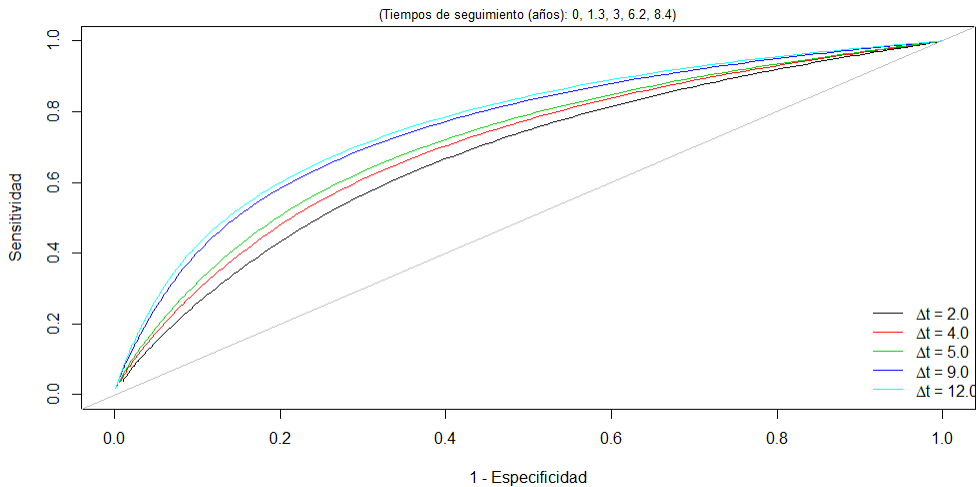


Figura 51. Curva ROC para mortalidad según el modelo de predicción dinámica a 2, 4, 5, 9 y 12 años en el paciente ejemplo B

## **5. DISCUSIÓN**

---





## 5. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este trabajo ha sido mostrar el efecto mantenido en el tiempo que ejerce la TRC sobre el remodelado ventricular izquierdo, valorado a través de las medidas ecocardiográficas repetidas en un registro de pacientes del mundo real. Además, hemos presentado, frente a la variación estática de los estudios de TRC (respuesta *vs* no respuesta), un análisis dinámico por medio de la aplicación de modelos mixtos lineales y generalizados, de la variación de los parámetros ecocardiográficos de remodelado cardíaco, a través de medidas repetidas, y su influencia sobre la mortalidad a lo largo del tiempo. Asimismo, el uso de joint models nos ha permitido estudiar la predicción dinámica de mortalidad a través de las medidas repetidas de la fracción de eyección en el seguimiento.

Hasta ahora ningún trabajo había valorado el impacto de las variaciones de la FEVI y el VTSVI durante el seguimiento en el pronóstico de estos pacientes. Cuando se estudiaron las medidas ecocardiográficas sólo se evaluaron medidas aisladas entre los 6 y 24 meses posteriores al implante, sin conocer el efecto que las medidas repetidas podrían tener a largo plazo. Así, a través de modelos de predicción dinámica nos ha permitido establecer de forma individualizada la supervivencia de los pacientes a través de los cambios de la FEVI, proporcionando mayor información sobre el riesgo de mortalidad que una sola determinación de la FEVI posterior al implante de la TRC. Estos modelos probablemente sean el futuro hacia una medicina personalizada.

Los principales determinantes de mortalidad a largo plazo observados han sido la edad, la etiología isquémica y la clase funcional más avanzada. Con respecto a la variación del remodelado ventricular inverso a lo largo del tiempo, la mejoría de la FEVI fue significativamente mayor en pacientes con etiología no isquémica, QRS menos prolongado y cuando el electrodo del VI se encontraba en una vena lateral. Por otro lado, una reducción mayor del VTSVI se ha observado en pacientes menos sintomáticos y en presencia de BRIHH. En relación a la hospitalización por IC durante el seguimiento, no se observó ningún parámetro predictor independiente de eventos, probablemente el seguimiento tan largo y la evolución propia de la IC expliquen en parte la ausencia de variables predictoras de IC. En

nuestro registro, los pacientes portadores de IC de etiología isquémica presentaron peor respuesta a la TRC, tanto con aumento de mortalidad, como con peor remodelado ventricular inverso, además de observarse una mayor tendencia a la hospitalización por IC.

Hasta ahora los ensayos clínicos habían establecido que el implante de la TRC, sola o en combinación con el DAI, mejoraba la supervivencia, reducía las hospitalizaciones y provocaba un remodelado ventricular inverso en poblaciones altamente seleccionadas. Nuestro trabajo trata de analizar la respuesta a la TRC de forma dinámica a través de las medidas ecocardiográficas repetidas y los eventos cardiovasculares en un plazo más prolongado de tiempo en pacientes del mundo real.

### **5.1 Características basales. Comparativa con los ensayos clínicos de terapia de resincronización cardiaca**

La IC es una enfermedad progresiva, asociada con baja calidad de vida, frecuentes hospitalizaciones y elevada mortalidad<sup>240</sup>, con un pronóstico peor que la mayoría de las cánceres<sup>2-5,241</sup>. La TRC ha revolucionado el tratamiento de la IC y ha demostrado retardar la progresión de la enfermedad con remodelado estructural inverso y neurohormonal, con mejoría de la calidad de vida y de la sintomatología, con reducción de la hospitalización por IC y de la mortalidad de los pacientes con IC crónica con disfunción ventricular izquierda y QRS ancho que persistían sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo<sup>51,220</sup>.

Nuestro trabajo en práctica clínica ha mostrado una población de pacientes con características muy similares a las de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la TRC en pacientes con IC y tratamiento médico óptimo, aunque inferior en número de pacientes, pero representa un seguimiento a largo plazo sin excluir a los pacientes que no cumplían los criterios de selección de los ensayos clínicos.

Se han incluido un total 328 pacientes con IC sintomática y disfunción del VI, con un pequeño porcentaje de mujeres (22.9%) y una media de edad al implante de 70.2 años, con una mediana seguimiento de casi 3 años. En los ensayos clínicos donde se demostró el beneficio terapéutico de la TRC<sup>67,73,76,81</sup>, la edad media oscilaba entorno los 65 años, siendo en su mayoría varones. Las mujeres no representaban más que el 20% en la mayoría de los ensayos clínicos, de forma similar a la observada en nuestro registro. Además el porcentaje de

pacientes con DM (23.5%) incluidos fue muy similar al descrito en estudios como el REVERSE, representando una población de peor pronóstico<sup>78</sup>.

La etiología principal de la IC era la no isquémica<sup>67,74,76,81</sup>, al igual que en nuestro trabajo (63.7%), sin embargo en el estudio COMPANION fue la etiología isquémica la más frecuente<sup>73</sup>. Todos los pacientes se encontraban sintomáticos en el momento del implante (NYHA II 24.1%, NYHA III 70.1% y NYHA IV 5.8%). La proporción de pacientes en cada clase funcional NYHA fue muy similar a la mostrada en el estudio CONTAK – CD<sup>74</sup>, prevaleciendo la clase funcional III sobre la II, que se ha ido incorporando posteriormente de forma paralela a los ensayos clínicos más recientes, MADIT - CRT<sup>76</sup>, RAFT<sup>81</sup> y REVERSE<sup>78</sup>. La graduación de la IC a través de la clase funcional NYHA es fundamental en la valoración clínica de los pacientes con IC y tiene importantes consecuencias clínicas y terapéuticas, también relacionadas con la indicación del implante de la TRC. El beneficio se demostró inicialmente en pacientes más sintomáticos, en NYHA III o IV ambulatoria<sup>27,67,73</sup> y posteriormente en NYHA II y I<sup>76,78,81</sup>. Así en el estudio RAFT aproximadamente el 80% estaban en NYHA II y el 20% en NYHA III<sup>81</sup>. En el estudio CARE-HF que incluyó un porcentaje de pacientes más sintomáticos, incluyó aproximadamente un 6% de pacientes en NYHA IV ambulatoria<sup>68</sup>. El porcentaje de pacientes menos sintomáticos fue creciendo en los ensayos clínicos más recientes respecto a los primeros ensayos de TRC, de ahí las diferencias observadas en el porcentaje de pacientes en cada clase funcional de nuestro trabajo, con un elevado porcentaje de pacientes con peor clase funcional.

El tratamiento médico óptimo tolerado es otro criterio indispensable previo al implante de la TRC. Los efectos de la estimulación biventricular han mostrado ejercer sinergias sobre el tratamiento farmacológico en los pacientes con IC. En los grandes estudios clínicos, COMPANION, CARE – HF, MADIT – CRT y RAFT, el tratamiento con IECA / ARA-II fue 95.0%, 90.0%, 77.0% y 96.0% respectivamente; con BB fue 73.0%, 68.0%, 93.0% y 90.0%, y para ARM fue 54.0%, 55.0%, 32.0% y 42.0%, respectivamente<sup>67,73,76,81</sup>. Estos porcentajes no fueron muy distintos a los observados en nuestro estudio con un porcentaje de IECA / ARA-II de 86.3%, de BB del 82.6% y de ARM del 47.0%. Además durante el seguimiento, el dispositivo de estimulación biventricular permitía mejorar todavía más la optimización farmacológica y esto ha demostrado influir positivamente en el pronóstico de los pacientes<sup>242</sup>. Como hemos observado en nuestro registro los pacientes que alcanzaron tratamiento médico óptimo durante el primer año tras el implante de la TRC presentaron similar pronóstico

clínico, en supervivencia y hospitalización por IC, que los pacientes que tenían tratamiento optimizado previo al implante<sup>58</sup>. El porcentaje de tratamiento con diuréticos de asa de nuestro estudio, próximo al 90.0%, y de digitálicos del 28.0%, fue similar al observado en los estudios COMPANION<sup>73</sup>, MADIT - CRT<sup>76</sup> o RAFT<sup>81</sup>. Pero el uso de estos fármacos probablemente represente situaciones clínicas más avanzadas que se asocian también a pacientes con mayor comorbilidad y represente un subgrupo de pacientes con peor respuesta a la TRC.

La FA es una comorbilidad frecuentemente asociada a la IC que se relaciona con eventos adversos y con resultados conflictivos en pacientes con indicación de TRC, especialmente cuando no se logra mantener una estimulación biventricular óptima. En nuestro trabajo el 62.5% de los pacientes estaban en ritmo sinusal, siendo inferior a la observada en otros estudios como el RAFT<sup>81</sup> donde el 88% de los pacientes estaban en sinusal, el casi 90% de pacientes en ritmo sinusal del estudio MADIT - CRT<sup>76</sup>, o la ausencia de pacientes en FA de los estudios CARE – HF<sup>67</sup> y COMPANION<sup>73</sup>, que eran los que incluían a pacientes con peor clase funcional. En nuestra serie, casi el 40% de los pacientes estaban en FA en el momento del implante de la TRC. Esto podría deberse a que se tratara de pacientes con cardiopatías en fases más avanzadas, además de tener peor clase funcional y por lo tanto, que explique la peor respuesta a la TRC observada en nuestro registro, en comparación con los pacientes en ritmo sinusal. Además también hubo un bajo porcentaje de pacientes que se sometieron durante el implante a ablación del NAV, y por tanto, la posibilidad de una estimulación biventricular subóptima podría ser elevada.

Con respecto al tipo de dispositivo, en nuestro trabajo se implantó DAI – TRC al 52.4%. El porcentaje de pacientes a los que se les implantó DAI - TRC fue muy similar al observado en trabajos como el SPARE con un 52% de DAI - TRC e inferior al estudio CeRtiTuDe con el 69% de DAI - TRC<sup>197,227</sup>. Esto podría estar relacionado con la mayor prevalencia de pacientes con etiología no isquémica y también la NYHA más avanzada que presentaba nuestro registro. Sin embargo, también hubo un cambio temporal con una mayor tendencia al implante de MP - TRC tras la publicación del estudio CARE-HF<sup>67</sup>, que posteriormente disminuyó debido al efecto protector que se observó en estudios más recientes con el implante del DAI - TRC en la prevención de muerte súbita de estos pacientes<sup>76</sup>.

Los hallazgos ecocardiográficos de nuestros pacientes eran similares a los descritos en otros ensayos clínicos. La FEVI media previa al implante era de 28.0% (DE 8.0), ligeramente

superior que la observado en otros trabajos. La FEVI media del estudio RAFT<sup>81</sup> fue 23%, 24% en el MADIT - CRT<sup>76</sup> y 26% en el estudio REVERSE<sup>78</sup>. El VTDVI medio de nuestro estudio fue de  $215 \pm 64$  ml y el VTSVI medio fue de  $156 \pm 55$  ml, inferiores a los observados en el estudio MADIT - CRT que fueron respectivamente de 245 y 175 ml en pacientes con implante de DAI - TRC.

La anchura del QRS, especialmente en presencia de BRIHH, indica asincronía electromecánica ventricular y generalmente es marcador de mal pronóstico en pacientes con IC<sup>137,138</sup>. En nuestra población, la duración media del QRS era de 162 ms, presentando el 60.4% morfología de BRIHH. La duración del QRS ha sido el principal criterio de implantación del sistema de estimulación biventricular en pacientes con IC y disfunción del VI. En la mayoría de los estudios, la presencia de BRIHH fue del 70% aproximadamente, ligeramente superior al nuestro (60.4%), si bien la duración del QRS era similar (160 ms)<sup>76,81</sup>.

Casi tres cuartas partes de nuestros pacientes presentaron respuesta ecocardiográfica a la TRC valorado por el incremento de la FEVI de al menos el 5% en valor absoluto, o reducciones del VTSVI de al menos el 15%. En estudios previos se ha observado que aproximadamente un tercio de pacientes no presentaban adecuada respuesta, siendo un porcentaje incluso mayor (40-45%) si el remodelado ventricular era el objetivo primario<sup>26,27,67</sup>. Aunque la evidencia actual no sugiere la optimización de los intervalos AV y VV de forma rutinaria<sup>51</sup>, en nuestro estudio se han usado técnicas de optimización de la TRC con la ecocardiografía, además de algoritmos propios de los dispositivos, así como la optimización farmacológica durante el seguimiento y la monitorización en la Unidad de IC. Paralelamente, en los últimos años también se han desarrollado nuevos algoritmos en los dispositivos y sistemas de estimulación multipunto para reducir la tasa de no respondedores que se han ido incorporando en nuestra muestra de forma progresiva. Estos han demostrado mejorar los patrones hemodinámicos agudos, así como la respuesta clínica y ecocardiográfica en el seguimiento de los pacientes con TRC. Además han demostrado incluso mejor respuesta en comparación con los dispositivos de TRC convencionales<sup>41-50</sup>.

## **5.2. Mortalidad, hospitalización por insuficiencia cardiaca y clase funcional en pacientes tras implante de terapia de resincronización cardiaca**

La mortalidad es el parámetro medible más importante de la respuesta a la estimulación biventricular. Sin embargo, los estudios iniciales de TRC valoraron inicialmente la respuesta

clínica y la capacidad funcional, y posteriormente evaluaron la respuesta con objetivos de mortalidad y de hospitalizaciones por IC. En nuestro estudio se observó una clara mejoría clínica durante los primeros 12 meses, ya que casi tres cuartas partes de los pacientes presentaron mejoría de la clase funcional en uno o dos puntos según la clasificación NYHA, el 25.6% se mantuvo en la misma clase funcional y el 1.2% presentó un empeoramiento clínico. La mejoría se observaba especialmente en los pacientes en NYHA III, probablemente porque los pacientes en NYHA II tengan menor incapacidad funcional y por tanto menor capacidad de mejora, y los pacientes en NYHA IV fueron inferiores en número, pero presentaron también una mejora en la clase funcional tras la TRC en los pacientes que tuvieron respuesta a la estimulación.

En nuestro registro, la tasa de mortalidad durante el primer año tras el implante de la TRC fue del 10.4%, siendo más de la mitad de origen cardiovascular (55.9%), y principalmente por IC (73.7%). Estos resultados son comparables a los observados en el estudio CeRtiTuDe, que incluye a pacientes con MP - TRC y DAI - TRC<sup>227</sup>. *Bogale et al*, también mostraron que la mortalidad al año en el registro europeo de TRC, que incluía a 141 centros de 13 países era similar a la observada por nosotros, del 10%<sup>243</sup>; y también la mortalidad del estudio CARE - HF que fue del 9.7%<sup>63</sup>. Además la IC era la principal causa de mortalidad en la mayoría de los estudios, como en nuestro trabajo. En el registro CeRtiTuDe la mortalidad anual en pacientes con MP - TRC era de 13.1/100 pacientes y con DAI - TRC era 6.5/100 pacientes, sobre todo por IC en los pacientes portadores de MP - TRC en comparación con los portadores de DAI - TRC (75.4 vs 33.3 por cada 1000 pacientes - año)<sup>227</sup>. De forma similar *Chatterjee et al* mostraron que la mortalidad de los pacientes con TRC de registros en vida real era debida a episodios de descompensación por IC (43% del total de muertes), siendo la tasa de muerte súbita muy baja (7% de total)<sup>245</sup>. En el reciente registro europeo de TRC observó, al igual que observamos en nuestro trabajo, que los pacientes con clase funcional más avanzada y de etiología isquémica eran los que presentaban menor supervivencia<sup>243</sup>, también observados en el estudio CeRtiTuDe<sup>227</sup>. Estas variables, junto con el sexo masculino, la severidad de la IM y el tamaño de la AI fueron las variables predictoras de mortalidad en el estudio CARE - HF<sup>98</sup>.

Durante el seguimiento a largo plazo, hubo una mortalidad próxima al 40%, siendo el porcentaje de supervivientes a 5 años del 61.3% y a los 10 años del 33.4%. Durante este periodo predominó la mortalidad no cardiovascular, sobre todo de etiología infecciosa no

asociada con el dispositivo y un elevado porcentaje donde no se identificó la causa exacta de la muerte. En un sub - análisis del estudio MADIT - CRT se valoraron las causas de mortalidad a 4 años, que fue del 10%, siendo dos tercios debido a causa cardiovascular y el tercio restante de origen no cardiovascular. Las causas de muerte de origen cardiovascular por orden de frecuencia fueron por IC y por arritmias, y se presentaban con menos frecuencia en mujeres, etiología no isquémica, en presencia de BRIHH basal, menor dilatación de la AI, y también en pacientes sin tratamiento con diuréticos o digoxina. La mortalidad de origen no cardiovascular se debía fundamentalmente a enfermedades neoplásicas y se observaba en pacientes añosos, con etiología isquémica y peor clase funcional. La presencia de DM e insuficiencia renal se asociaron de forma independiente tanto con la mortalidad cardiovascular, como la no cardiovascular<sup>231</sup>. En el seguimiento a 2 años del estudio COMPANION, se observaba una mortalidad similar en los pacientes con DAI - TRC y MP - TRC, pudiendo explicar la reducción del riesgo de muerte súbita en el grupo de MP - TRC, debido al beneficio de la TRC sobre el remodelado ventricular inverso, y la consecuente mejoría de la FEVI que provoca la estimulación biventricular<sup>73</sup>. Esto podría tener relación con la ausencia de beneficio que observamos al comparar nuestros pacientes con DAI - TRC frente a MP - TRC en la mortalidad, y podría ser más el efecto del remodelado ventricular inverso que produce la TRC el responsable de la reducción de los eventos clínicos en el seguimiento.

La tasa de hospitalizaciones por IC fue elevada. Durante el primer año alcanzó el 18.0% y durante el periodo de seguimiento de 3 años, al menos un tercio de los pacientes había tenido una hospitalización por descompensación de IC. La tasa de hospitalización por IC durante el primer año tras el implante de la TRC fue también similar a la observada en el registro europeo de IC<sup>243</sup>. Asimismo estuvo en tendencia con la publicada en el estudio observacional PROSPECT, que incluyó a 498 pacientes y fue del 11% a los 6 meses<sup>26</sup>. Por otro lado, *Ypenburg et al*, con 302 pacientes con DAI - TRC, tuvo un bajo porcentaje de hospitalizaciones por IC (7%) durante los 22 meses de seguimiento medio de este estudio, siendo estos pacientes los que presentaban un peor remodelado ventricular<sup>34</sup>. Cuando tratamos de identificar las variables predictoras de hospitalización por IC en nuestra muestra, ninguna de ellas alcanzó la significación estadística. Aunque existe una mayor tendencia a la hospitalización por IC en el sexo masculino probablemente por el mayor porcentaje de cardiopatía isquémica de este grupo.

La reducción en la mortalidad y la hospitalización por IC en pacientes con TRC se ha demostrado en multitud de ensayos clínicos y en sus seguimientos a largo plazo. En el estudio COMPANION se observó una reducción del 20% de la mortalidad u hospitalización por IC en pacientes con TRC comparado con tratamiento médico óptimo. Cuando se comparaba con los que recibían sólo tratamiento médico óptimo, la reducción de mortalidad fue del 36% en pacientes con DAI - TRC y del 24% en pacientes con MP - TRC. Siendo la mortalidad a los 2 años de seguimiento similar en los pacientes con DAI - TRC y con MP - TRC<sup>73</sup>. En el estudio CARE - HF se observó una reducción del 40% de mortalidad y hospitalización por IC, y del 36% del riesgo relativo de mortalidad en pacientes con MP - TRC respecto al tratamiento médico óptimo. Este efecto se mantuvo durante el seguimiento de 3 años y medio, reduciendo hasta la mitad el riesgo de muerte súbita y por IC en los pacientes respondedores a la TRC<sup>67,68</sup>. En el estudio RAFT, la tasa de reducción de muerte por cualquier causa en pacientes con DAI - TRC fue del 25%<sup>81</sup>. Sin embargo, en el estudio MADIT - CRT se observó una reducción significativa del objetivo combinado de mortalidad y hospitalización por IC del 34% durante el seguimiento a 2.4 años, a expensas de una reducción del riesgo de hospitalizaciones por IC. Durante el seguimiento a largo plazo, se observó una reducción del 41% de la mortalidad total, que no se había observado en el estudio inicial<sup>76,77</sup>. Además en un sub - análisis de este estudio, donde se compara la población americana con la no americana, se observa el beneficio mayor del DAI - TRC independientemente de las diferencias en las características observadas entre ambas muestras, con mayor sintomatología y FA en la población no americana<sup>244</sup>. El estudio REVERSE también mostró una reducción de la hospitalización en los pacientes con TRC - on comparado con los pacientes bajo tratamiento médico óptimo, además desarrollándola más tardíamente. Posteriormente en el estudio a largo plazo, se observó un aumento de la supervivencia en los pacientes asignados al brazo de TRC activado<sup>78,79</sup>.

En relación al tratamiento farmacológico, en nuestra serie se observó una tendencia a una mayor supervivencia de los pacientes bajo tratamiento con BB y con IEACA/ARA-II, que no alcanzó significación estadística probablemente por el largo seguimiento y por el tamaño muestral pequeño. Con respecto a los ARM no hay diferencias, pero sí se alcanzó una asociación entre el tratamiento con digoxina y el aumento de la mortalidad. El efecto de la digoxina en el tratamiento de la IC es controvertido y en varios estudios se ha observado una reducción de la hospitalización por IC, pero también un aumento de la mortalidad y aumento



de las arritmias ventriculares. Esto podría estar asociado a que los pacientes a tratamiento con digoxina presentan estadios más avanzados de la enfermedad, así como más comorbilidades, añadido a la estrecha ventana terapéutica de este fármaco, la ausencia de monitorización de sus niveles y los consiguientes efectos secundarios que se han descrito en asociación con otros fármacos<sup>210, 243,247,248</sup>.

Respecto al tipo de dispositivo implantado, MP - TRC vs DAI - TRC, no se observaron diferencias en relación a la reducción de la mortalidad, ni hospitalización por IC en nuestro trabajo. Aunque se ha demostrado el claro beneficio del implante del DAI en la reducción de muerte súbita; cada vez existe más controversia sobre el beneficio del DAI - TRC sobre el MP - TRC en pacientes en prevención primaria con IC de etiología no isquémica. El mayor beneficio del DAI - TRC en los ensayos clínicos se ha observado en pacientes con etiología isquémica<sup>249</sup>. Sin embargo, en los últimos años cada vez existen más dudas y parece que el implantar MP - TRC o DAI - TRC podría estar más relacionado con la extensión de las áreas de fibrosis y si se trata de prevención primaria o secundaria. Esto probablemente sea debido al efecto que produce la TRC sobre el remodelado ventricular inverso y el mejor pronóstico asociado a ello. De hecho en un sub - análisis del estudio MADIT - CRT se relaciona el mayor porcentaje de remodelado ventricular inverso al año con la reducción de la mortalidad y hospitalización por IC<sup>250</sup>, y también se ha mostrado en prevención primaria la ausencia de beneficio del DAI - TRC sobre el MP - TRC en pacientes con etiología no isquémica<sup>71</sup>.

### 5.3. Predictores de eventos cardiovasculares

#### - *Anchura y morfología de QRS y eventos clínicos*

En nuestro estudio la duración media del QRS ha sido 162 ms (DE 26.0), y el 60.4% de los pacientes presentaban BRIHH. Sin embargo, ni la duración, ni la morfología de QRS han mostrado ser predictores independientes de mortalidad, ni de hospitalización por IC. Aunque se observó una tendencia a una menor mortalidad y menor hospitalización por IC en el seguimiento en pacientes con BRIHH.

Existe bastante heterogeneidad de unos estudios a otros respecto a la respuesta a la TRC según la morfología o duración del QRS. Por un lado, algunos estudios han demostrado un beneficio consistente en pacientes con morfología de BRIHH basalmente, así como una mayor respuesta en pacientes con QRS más prolongado (> 150 ms)<sup>136</sup>. Sin embargo, en otros,

como en un metanálisis que incluía a 3782 pacientes con síntomas de leves a graves, se observó que la duración del QRS era predictor de mortalidad y hospitalización por IC, con independencia de su morfología, sugiriendo que a mayor duración del QRS mayor beneficio de la TRC<sup>31</sup>.

Históricamente la duración del QRS se usó como determinante de la asincronía del VI y marcador de mal pronóstico de IC. Los ensayos clínicos han mostrado que la duración del QRS es un indicador de respuesta a la estimulación biventricular y se incluyen en las recomendaciones del implante, pero no de forma aislada. La duración prolongada puede asociarse con un enlentecimiento de la velocidad del sistema de conducción (alteraciones en el His - Purkinje), pero también al incremento de los volúmenes del VI que aumentan el tiempo de despolarización ventricular (por cada 3 mm de aumento de grosor de la pared ventricular equivalen a 10 ms de QRS aproximadamente). Actualmente, existe una inequívoca evidencia por tanto, del beneficio clínico de la TRC en pacientes con QRS prolongado, > 150 ms, así como con mejor remodelado ventricular inverso<sup>27,51,65,67,73,76,78,81</sup>. Por otro lado, la presencia de BRIHH es más frecuente en pacientes con IC y generalmente está asociado con fases más avanzadas de la enfermedad, peor FEVI y mayor mortalidad. Además, la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos presentan QRS con morfología de BRIHH o TCIV inespecífico, y los sub - análisis de esos estudios han mostrado mejor respuesta a la TRC en los pacientes que presentaban BRIHH. Así, basado en los metanálisis y ensayos clínicos, los pacientes con BRIHH basalmente y QRS más prolongado ( $\geq 150$  ms) tienen un mayor nivel de recomendación para implante de TRC en las guías de práctica clínica en comparación con los pacientes que no lo presentan<sup>51</sup>. Sin embargo, persisten dudas sobre si es la duración del QRS o la morfología del QRS o la interacción entre ambos, los responsables de la respuesta a la estimulación biventricular.

*Boehmer et al* mostraron que la respuesta a la TRC (DAI - TRC y MP - TRC) comparado con el tratamiento farmacológico se observaba sólo en pacientes con duración de QRS  $\geq 150$  ms<sup>251</sup>. De forma similar, el estudio CARE - HF mostró que la estimulación biventricular era mejor que el tratamiento médico en todas las duraciones del QRS (se incluyeron pacientes con QRS  $\geq 120$  ms), aunque el beneficio era mayor con anchura de QRS  $\geq 160$  ms<sup>67</sup>. El beneficio de la TRC en el estudio MADIT - CRT se observó sólo en pacientes con duración del QRS  $\geq 150$  ms; mientras la respuesta a la TRC se observaba en las mujeres de todos los sub - grupos de duración de QRS, la respuesta a la TRC en los varones sólo se mostraba con QRS más

prolongado ( $\geq 160$  ms)<sup>136</sup>. En el estudio REVERSE se observó una progresiva respuesta a la TRC cuando la duración del QRS era superior a 120 ms, considerándola una variable continua<sup>138</sup>. Se observó también una importante interacción entre la duración del QRS y la respuesta a la TRC en el estudio RAFT, observándose beneficio cuando la duración del QRS era  $\geq 150$  ms comparado con QRS  $< 150$  ms o con QRS estimulado  $\geq 200$  ms<sup>81</sup>. Sin embargo, en un sub - análisis de este estudio se observó que la morfología de BRIHH todavía era más importante que la duración del QRS en la reducción de eventos cardiovasculares<sup>252</sup>. Por otro lado, también se ha demostrado que la diferencia entre la duración del QRS previo al implante y el QRS estimulado podría tener relación con la mayor respuesta a la TRC, incluso en pacientes que no presentaban BRIHH<sup>130,253,254</sup>. Por nuestra parte, nosotros hemos observado que los pacientes que presentaban un QRS más prolongado ( $\geq 150$  ms) mostraban una tendencia a mayor supervivencia y también a la menor hospitalización por IC. Además la presencia de BRIHH basal también mostró una tendencia, con una reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones por IC.

El beneficio de este tratamiento en pacientes con BRDHH no ha sido bien demostrado, por ello su menor indicación en las guías de práctica clínica<sup>51</sup>. Esto podría explicarse por el menor porcentaje de pacientes con BRDHH incluidos en los ensayos clínicos, 6.2% en el estudio MIRACLE<sup>27</sup>, 5.7% del CONTAK CD<sup>74</sup>, 4.3% del CARE-HF<sup>67</sup>, 12.5% del MADIT-TRC<sup>76</sup> y 9.0% en el RAFT<sup>81</sup>, y el 7% de los pacientes de nuestro registro; y también por la importante heterogeneidad en la definición de BRIHH de unos estudios a otros y en la propia definición de BRIHH según los autores. Además sigue sin existir evidencia consistente entre los efectos mecánicos y eléctricos del BRDHH y la respuesta de la TRC. El BRDHH está asociado infrecuentemente con un retraso en la activación del VI por lo que la TRC no suele ser exitosa, sin embargo, cuando coexiste con un HBAI o un infarto anterior puede generar un retraso en la activación del VI. Este retraso en la activación del VI podría corregirse con la TRC, y así podría observarse una respuesta positiva a la TRC en este grupo de pacientes<sup>123</sup>.

De los 61 pacientes con BRDHH incluidos en los estudios MIRACLE y CONTAK CD, 34 se randomizaron a TRC y se observó una mejoría de la clase funcional NYHA y calidad de vida, sin mejoría en el remodelado ventricular, ni en el test de la marcha o el consumo de O<sub>2</sub><sup>27,74</sup>. Por otro lado, en el estudio COMPANION se mostró beneficio de la TRC con independencia de la morfología del QRS<sup>73</sup>. Sin embargo, un sub - análisis del CARE - HF mostró que la presencia de BRDHH era predictor de mortalidad y hospitalización por IC<sup>67</sup>. En

el estudio REVERSE, los pacientes con BRDHH tampoco obtuvieron beneficio del dispositivo de estimulación biventricular<sup>138</sup> y resultados similares se obtuvieron en el estudio RAFT<sup>139</sup>, donde era más importante la morfología del QRS que su duración<sup>81</sup>. En este estudio los pacientes con BRDHH o TCIV tenían con mayor frecuencia etiología isquémica. Sin embargo, los pacientes con BRIHH presentaban mayor respuesta a la TRC, y ésta era mayor según la duración del QRS. En contraposición, los pacientes sin BRIHH presentan sólo beneficio cuando la anchura del QRS era mayor ( $\geq 160$  ms)<sup>251</sup>. El estudio MADIT – CRT mostró mejoría de la supervivencia con la estimulación biventricular comparado con el tratamiento farmacológico sólo en pacientes con BRIHH<sup>136</sup>. En un sub - análisis del estudio PROSPECT también observó que la presencia de BRIHH era predictor de respuesta clínica y reducción del VTSVI comparado con pacientes que tenían BRDHH o TCIV<sup>255</sup>.

En el registro Medicare con casi 15000 pacientes y con un seguimiento medio de 40 meses observó que el BRDHH y la etiología isquémica eran predictores de mortalidad, y la presencia de ambos factores tenía el doble de riesgo de mortalidad que los pacientes con BRIHH y etiología no isquémica. En este registro se ha observado también un aumento de la mortalidad respecto a otros ensayos clínicos como el COMPANION, probablemente porque la edad media era más elevada (73 años vs 66 años)<sup>256</sup>, dato que también se observa en nuestro registro comparado con los ensayos clínicos. En el National Cardiovascular Data Registry's ICD Registry, los pacientes con DAI - TRC y ausencia de BRIHH presentaban mayor mortalidad a 1 año y mayor número de hospitalizaciones a 3 años en comparación con los pacientes con BRIHH y QRS  $\geq 150$  ms<sup>257</sup>. En un meta-análisis que incluía 5 estudios randomizados con más de 6000 pacientes, de los cuales 1766 no presentaban BRIHH, la TRC tampoco se asoció con reducción de mortalidad y/u hospitalización por IC en este grupo<sup>150</sup>. *Zusterzeel et al* también mostraron en un meta - análisis con más de 75000 pacientes, que sólo los pacientes con morfología de BRIHH se beneficiaban del implante de la TRC. Además, las mujeres tenían mejor pronóstico incluso con una duración de QRS menor (130 a 149 ms), que no se observaba en los varones. Por lo que en ausencia de BRIHH, las diferencias en mortalidad fueron modestas y tampoco hubo diferencias entre ambos sexos<sup>152</sup>. Por otro lado, aunque se ha descrito una respuesta en forma de U a la TRC en pacientes con BRIHH, con ausencia de respuesta con duraciones de QRS entre 120 y 130 ms y con QRS  $> 180$  ms<sup>258</sup>; en otro registro del Medicare se ha mostrado un claro beneficio en reducción de mortalidad y hospitalización por IC en los pacientes con duración de QRS muy prolongadas,  $\geq 180$  ms,

independiente de la morfología del QRS<sup>215</sup>. Por tanto, aunque el beneficio de la TRC está bien demostrado en pacientes con QRS > 150 ms, la existencia de un límite superior de QRS a partir del cual la respuesta a la TRC sea menor, no ha sido claramente determinado, si bien es conocido que la anchura del QRS se correlaciona con estadios más avanzados de la enfermedad y con mayor mortalidad.

Además la peor respuesta observada en los pacientes que no presentan BRIHH podría también estar asociada con las características basales de los pacientes, así como la severidad de la miocardiopatía. En estos pacientes, se observa una mayor frecuencia de etiología isquémica, DM, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica y FA<sup>136,138</sup>. La ausencia de diferencias en los eventos clínicos en nuestro registro según la morfología del QRS, puede ser debido al pequeño tamaño muestral, mayor edad, mayor etiología isquémica, mayor incidencia de FA e inclusión de pacientes durante un largo periodo de tiempo.

- Sexo femenino y eventos clínicos

Las mujeres están poco representadas en los ensayos clínicos, aproximadamente son sólo el 20% de la población incluida en los estudios, similar a la observada en nuestro trabajo. Sin embargo, el sexo femenino ha mostrado ser un factor independiente de respuesta a la TRC comparado con varones de similares características en poblaciones bien seleccionadas<sup>146,190</sup>. Además las mujeres han mostrado una menor susceptibilidad a las arritmias ventriculares y un menor riesgo de muerte súbita con independencia de la etiología<sup>149,191</sup>. Por otra parte, la evidencia disponible en los estudios COMPANION<sup>73</sup>, MIRACLE<sup>27</sup> y REVERSE<sup>78</sup> mostró que las mujeres con IC tenían similar beneficio de la TRC que los varones en la reducción de la mortalidad u hospitalización por IC. Sin embargo en el registro sueco de IC, se observó que las mujeres presentan un mayor porcentaje de BRIHH que los varones (27% vs 24%) en el rango de QRS entre 120 y 169 ms, lo que podría explicar la mayor respuesta en el sexo femenino.

La mayor supervivencia del sexo femenino con la estimulación biventricular sobre el masculino se ha observado incluso en edades avanzadas y en portadores de MP - TRC<sup>259</sup>. *Arshad et al*, en un sub - análisis del estudio MADIT - CRT, mostraron que las mujeres tenían una reducción del riesgo relativo del 69% en mortalidad y hospitalización por IC en comparación con los varones. En este trabajo se observó que las mujeres tenían con mayor frecuencia etiología no isquémica, presentaban con más frecuencia BRIHH y tenían menos

insuficiencia renal comparado con los hombres; lo que podría explicar el mayor beneficio observado en ellas<sup>146</sup>. De forma similar, *Biton et al* mostró en los 1281 pacientes del estudio MADIT - CRT durante casi 6 años de seguimiento, una reducción de la mortalidad y/o hospitalización por IC tanto en varones como en mujeres con síntomas leves y BRIHH. Sin embargo, este beneficio era mayor en las mujeres<sup>156</sup>.

En un metanálisis que incluía a 33434 pacientes con TRC, siendo el 24.1% mujeres, se observó que las mujeres tenían una mayor respuesta a la TRC, con una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa y mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC y una reducción del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita. Las mujeres tenían, como se observa en otros trabajos, una mayor frecuencia de etiología no isquémica y BRIHH basalmente, mientras que los varones eran con más frecuencia isquémicos y tenían más FA. También las mujeres podrían recibir tratamiento con más BB y más ARM, como se ha demostrado en algunos estudios<sup>155</sup>. A pesar de los resultados positivos observados en otros estudios, nosotros sólo hemos observado una tendencia no significativa a una menor mortalidad y sobre todo a un menor riesgo de hospitalización por IC en pacientes del sexo femenino.

#### - Etiología de la IC y eventos clínicos

La etiología isquémica ha mostrado una peor respuesta clínica, probablemente relacionada con el peor remodelado ventricular debido a la fibrosis miocárdica asociada a las áreas de necrosis que presentaba este grupo de pacientes<sup>161,256</sup>. Por otro lado, la etiología no isquémica ha demostrado ser predictor independiente de respuesta a la TRC y mejor pronóstico a largo plazo. De forma similar, en nuestro trabajo hemos observado que los pacientes con IC de etiología isquémica presentaban una mayor mortalidad que los pacientes con etiología no isquémica. A pesar de las diferencias en la respuesta a la TRC descritas en algunos estudios entre la etiología isquémica y la no isquémica, las guías de práctica clínica no han establecido diferencias en la recomendación de esta terapia en relación a la etiología<sup>51</sup>. Así, los resultados del estudio COMPANION con mayor presencia de etiología isquémica, mostraron similar riesgo de mortalidad entre la etiología isquémica y no isquémica; tampoco en el análisis de interacción entre el efecto del tratamiento y la etiología se observaron diferencias<sup>73</sup>. De forma similar, en el análisis del estudio CARE - HF se observó una reducción de la mortalidad similar en ambos grupos etiológicos. En este estudio los pacientes

de etiología isquémica eran predominantemente varones, de mayor edad y con peor NYHA; por lo que a pesar de tener un peor pronóstico relativo, el beneficio en términos absolutos era mayor<sup>68</sup>. Tampoco en el estudio RAFT se observó interacción entre ambas etiologías y el desarrollo de IC y mortalidad<sup>81</sup>.

- *Fibrilación auricular y eventos clínicos*

El efecto de la TRC en pacientes con IC y FA es bastante controvertido. La incidencia de FA en pacientes con IC puede ser de hasta el 50% de los casos, especialmente en las fases más evolucionadas de la enfermedad<sup>160</sup>. Es bien conocido que la presencia de FA puede influir en la peor respuesta a la estimulación biventricular, por la respuesta ventricular acelerada, el menor porcentaje de estimulación biventricular y la pérdida de la contracción auricular en el llenado ventricular<sup>165</sup>. Además estos pacientes generalmente son de mayor edad y tienen una mayor comorbilidad que los pacientes que se encuentran en ritmo sinusal. En nuestra población, la presencia de FA permanente en el momento del implante fue de 37.5%, mucho más elevada que la observada en los ensayos clínicos. Pero no se identificó como predictor independiente de eventos cardiovasculares durante el seguimiento a largo plazo en el análisis multivariado. Estos resultados podrían explicarse por la posible optimización de la TRC durante el seguimiento, incluyendo la ablación posterior en los casos de no respuesta inicial a la estimulación biventricular y el tratamiento farmacológico optimizado tras el implante.

Así a pesar de la respuesta heterogénea a la TRC observada en pacientes en FA, varios estudios han sugerido el beneficio de la TRC en este grupo de pacientes<sup>198,260</sup>, sin observarse diferencias entre la presencia de RS o FA respecto a la mejoría clínica, ni el remodelado ventricular<sup>192,193</sup>. En un sub - análisis del estudio RAFT, 229 pacientes de los 1798 incluidos presentaban FA permanente. En este grupo de pacientes, se observó un mínimo beneficio en mortalidad de los pacientes con DAI - TRC comparado con los pacientes con DAI, aunque sí que se observó una tendencia clara a la reducción de la hospitalización por IC de casi el 42% en los pacientes en FA con DAI - TRC<sup>261</sup>. Sin embargo, en el sub - análisis del MADIT - CRT, no se observaron diferencias en la respuesta al DAI - TRC en relación con la presencia o no de FA<sup>262</sup>.

Además, la ocurrencia de FA durante el seguimiento en pacientes con TRC no es despreciable, oscilando entre el 20 y el 40% de los pacientes, y constituye una pérdida de

respuesta a la TRC con aumentó de los eventos durante el seguimiento, debido a una pérdida de la estimulación biventricular y a un mayor riesgo de choques inapropiados<sup>169</sup>. En nuestro registro, casi el 30% de los pacientes desarrollaron FA posteriormente al implante de la TRC y se asoció con una peor respuesta clínica y mayor número de hospitalizaciones por IC, aunque hay un elevado porcentaje de pacientes en los que la FA se detecta de forma oligosintomática en la revisión del dispositivo.

Se ha demostrado que la optimización del control de la frecuencia cardiaca con la ablación del nodo AV, que garantiza un porcentaje de estimulación biventricular adecuada, se asocia con similar respuesta clínica y ecocardiográfica a la que tienen los pacientes que no presentan FA<sup>206</sup>. Incluso se ha observado una reducción de la mortalidad de los pacientes a los que se realiza ablación del nodo AV en comparación con los pacientes en FA que se opta por tratamiento con fármacos cronotrópicos negativos<sup>205</sup>. En un meta-análisis que comparó 1164 pacientes en FA con 1323 pacientes en RS, se observó que los pacientes en FA tuvieron una mejoría de la FEVI; sin embargo, también se observó, que los pacientes en FA tenían peor clase funcional en el seguimiento, pero no se registraron diferencias en la mortalidad en ambos grupos<sup>263</sup>. Aunque recientemente, sí que se observó un beneficio clínico en pacientes con FA sintomática y hospitalización previa por IC sometidos a ablación del nodo AV y el implante de la TRC<sup>209</sup>. Paralelamente, se ha observado también en un pequeño porcentaje de pacientes portadores de la TRC el beneficio clínico de la ablación de la FA<sup>208</sup>. Por lo que la optimización de la estimulación biventricular, ya sea mediante ablación del NAV o la ablación de la FA, se ha asociado a buenos resultados clínicos en pacientes portadores de estimulación biventricular.

- *Electrodo VI en el seno coronario y eventos clínicos*

La localización del electrodo VI en el seno coronario ha demostrado ser un predictor de respuesta clínica. Se ha establecido que la localización lateral o posterolateral del electrodo en la pared del VI es satisfactoria con aceptables parámetros y sin estimulación diafragmática en la mayoría de los pacientes. Su localización, sin embargo, puede estar limitada por la anatomía del seno coronario de cada individuo y por la estimulación del VI en áreas de fibrosis. En nuestro estudio no se ha observado una relación significativa de la localización del electrodo ventricular con la supervivencia, ni con la hospitalización por IC; si bien en las localizaciones laterales y posteriores muestran una menor tasa de hospitalización por IC y



mortalidad con respecto a la localización anterior. Aunque realmente debería definirse, no por la localización del electrodo VI ,sino por el área a la que se dirige el electrodo en la proyección oblicua anterior izquierda. En un sub - análisis del MADIT - CRT demostraron que la localización apical estaba asociada con peor pronóstico, ya que se asociaba con aumento de la mortalidad y de las hospitalizaciones por IC, y similares resultados se observaron en estudio REVERSE<sup>37,38</sup>, por lo que debería evitarse dicha localización durante el implante.

Numerosos avances tecnológicos recientes han permitido mejorar la respuesta a la TRC, al obtener una localización óptima del implante del electrodo del VI en el seno coronario. Por un lado, el desarrollo de los electrodos cuadripolares de VI permitiendo un gran número de configuraciones han demostrado reducir las complicaciones durante el procedimiento y mejorar la respuesta a la TRC en el seguimiento<sup>43</sup>. El uso de electrodos multipunto podrían evitar la localización apical y también la estimulación del nervio frénico, permitiendo una activación del VI más rápida y homogénea con reducción de la anchura del QRS y adecuado remodelado ventricular<sup>263,264</sup>; aunque se desconoce el mecanismo exacto por el qué mejora el remodelado ventricular en este grupo de pacientes. También la estimulación del His está mostrando resultados favorables. Por otro lado, la valoración de fibrosis mediante RMC para evitar zonas de necrosis, o la elaboración de mapas electroanatómicos podrían evitar el alto porcentaje de no respondedores, al optimizar la localización del electrodo en el seno coronario, e implantar el electrodo de VI en el segmento de activación más tardío<sup>162,264</sup>.

- Clase funcional NYHA y eventos clínicos

La clase funcional NYHA fue usada para evaluar el grado sintomático de los pacientes y ha demostrado tener implicaciones pronósticas y terapéuticas en pacientes con IC. En nuestro trabajo, hemos mostrado que los pacientes tras la TRC presentaban una mejoría clínica global, con menos síntomas. También observamos que los pacientes que presentaban una mayor mortalidad eran los que tenían una peor clase funcional, aunque no se ha asociado de forma significativa con una mayor hospitalización por IC en este grupo de pacientes.

*Tang et al* mostró que independientemente de la NYHA, la adecuada indicación de la TRC mejoraba el pronóstico de los pacientes<sup>81</sup>. De forma similar, en el estudio CONTAK - CD se observó que incluso en el subgrupo de pacientes en fases más avanzadas presentaban beneficio clínico<sup>74</sup>. Sin embargo, en el estudio REVERSE se observó una mayor

hospitalización por IC en pacientes con peor clase funcional NYHA, independiente del dispositivo implantado<sup>79</sup>. También en el registro Medicare se observó que los pacientes en NYHA IV tenían un mayor riesgo de mortalidad tanto precoz como tardía, en comparación con los pacientes menos sintomáticos<sup>256</sup>. En el estudio CeRtiTuDE, los pacientes con MP - TRC tenían una mayor mortalidad por IC o de causa no cardiovascular que los pacientes con DAI - TRC. Esto se explicaba porque los pacientes a los que se indicaba MP - TRC generalmente tenían peor clase funcional<sup>227</sup>. A pesar de los resultados heterogéneos, la indicación según las guías de práctica clínica del implante del dispositivo de estimulación biventricular no muestra diferencias según la clase funcional II, III ó IV ambulatoria.

#### **5.4. Remodelado estructural inverso de ventrículo izquierdo**

Está bien establecido que el remodelado del VI producido por la estimulación biventricular se ha relacionado con la mejoría de la calidad de vida, de la clase funcional, reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones por IC. Actualmente el remodelado ventricular izquierdo es un objetivo de respuesta a la TRC que se ha valorado en multitud de ensayos clínicos. En estos se evaluaron medidas aisladas de la FEVI y VTSVI entre los 6 y los 24 meses posteriores al implante, sin embargo, en nuestro trabajo hemos evaluado el efecto mantenido de la TRC sobre el remodelado ventricular a largo plazo a través de medidas ecocardiográficas repetidas. Uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo era el mayor remodelado ventricular inverso durante el primer año, pero manteniéndose un perfil evolutivo favorable con el paso de los años que no ha sido descrito hasta la actualidad. En nuestra población se ha observado un mejor remodelado ventricular en las mujeres, en presencia de etiología no isquémica, morfología del QRS con BRIHH basal y con la localización del electrodo VI a nivel de la vena lateral del seno coronario.

El remodelado ventricular inverso, que es la recuperación del tamaño y de la función sistólica del VI, ha mostrado ser un factor pronóstico importante de eventos a largo plazo<sup>33</sup>. Además la extensión del remodelado del VI se ha asociado con la mejoría en la capacidad funcional y con el pronóstico clínico<sup>34</sup>. El remodelado ventricular inverso tras la estimulación biventricular fue evaluado por primera vez en el estudio PATH-HF a los 12 meses posteriores al implante<sup>66</sup> y a partir de ahí múltiples estudios han valorado la respuesta ecocardiográfica a la TRC y determinado qué características podrían influir en el remodelado reverso. La estimulación biventricular en el estudio MIRACLE<sup>27</sup> permitió aumentar la FEVI un 5.9% a

los 6 meses, y en el estudio CARE-HF<sup>67</sup> un 6.9% a los 18 meses. En nuestro trabajo se observó un incremento medio de la FEVI de un 11% a los 12 meses, y ese aumento se mantuvo con un perfil constante a lo largo del seguimiento.

Se desconocen los mecanismos exactos por los que la estimulación biventricular provoca una mejoría en la hemodinámica durante la fase aguda y posteriormente en el remodelado ventricular, siendo varios los factores que podrían estar implicados en ello. Así en pacientes con cardiopatías más avanzadas y con mayor grado de afectación estructural, esta mejoría es menor, pudiendo relacionarse con una mayor alteración de la arquitectura miocárdica con presencia de fibrosis y por lo tanto, daño miocárdico irreversible. De forma paralela, en los últimos años se ha observado que la estimulación multipunto comparada con la estimulación biventricular convencional en el VI mejoraba la hemodinámica de forma aguda<sup>47,124,125</sup>, y en pequeños estudios iniciales se ha observado que se asocian con una mejoría significativa de la mecánica del VI, así como de la dinámica de fluidos<sup>269</sup>, y consecuentemente, mejoraban el remodelado y la asincronía ventricular<sup>126,127</sup>. También resultados positivos a largo plazo sobre el remodelado ventricular se observan en pacientes con estimulación del His.

Actualmente la valoración del remodelado ventricular izquierdo tras la TRC viene determinado con la reducción del VTSVI  $\geq 15\%$  o el aumento del valor absoluto de la FEVI  $\geq 5\%$  a los 6 - 12 meses, ya que se han identificado como predictores de pronóstico clínico y de respuesta a la TRC<sup>26,33,93,191,251,270-271</sup>. Este remodelado del VI se ha asociado a una reducción de la mortalidad, riesgo de IC y de arritmias ventriculares. *Yu et al* observó una reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por IC en pacientes con TRC que presentaban una reducción del VTSVI de al menos el 9.5%<sup>33</sup>. En el estudio REVERSE se observó una reducción del 68% del riesgo de mortalidad en pacientes con una reducción del VTSVI  $\geq 15\%$ <sup>270</sup>. También se observó que los pacientes que presentaban incrementos del 5% de la FEVI se asociaban con reducción del 30% del riesgo de arritmias ventriculares<sup>271</sup>. A pesar de ello, existe un porcentaje de pacientes que presentan remodelado ventricular inverso significativo, pero no se correlaciona con la respuesta clínica. Esto se observó por primera vez en un sub - análisis del estudio TRUST CRT, donde los cambios de la FEVI no se asociaron significativamente con los eventos clínicos durante el seguimiento<sup>272</sup>. En nuestro registro se observó que los incrementos de la FEVI por encima del 5% se asociaban de forma significativa con reducciones de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular y de la hospitalización por IC. Por su parte, las reducciones del VTSVI superiores al 15% mostraban

reducciones de la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular de forma no significativa, aunque se asociaron a una reducción de hospitalización por IC significativamente.

Entre los pacientes que presentaban un remodelado ventricular inverso, también se observa una reducción de la IM funcional que se genera como consecuencia de la dilatación del anillo ventricular, con la retracción de los velos y aumento de las fuerzas de tethering en VI muy dilatados<sup>117</sup>. En los últimos años debido al avance en las técnicas de intervencionismo estructural se ha observado el beneficio en el remodelado estructural de los pacientes sometidos al implante del dispositivo Mitraclip en pacientes no respondedores a la TRC<sup>120</sup>. Además los pacientes con respuesta ecocardiográfica también pueden presentar una mejoría de la función diastólica y una reducción del tamaño de la AI<sup>273</sup>, estas se asocian también con reducción de la mortalidad y de hospitalizaciones por IC<sup>274</sup>, incluso en ausencia de remodelado del VI<sup>96</sup>. En nuestro registro hemos observado que el incremento en el porcentaje de cambio del diámetro de la AI se relacionó con un aumento en la mortalidad. En nuestra muestra de pacientes tras la TRC se ha observado una reducción ligera en el diámetro de la AI, sin embargo, en la evolución temporal se observó un aumento inicial del tamaño de la AI para después reducirse, que podría estar relacionada con la realización del ecocardiograma durante el diagnóstico de FA posterior al implante o durante un ingreso por hospitalización por IC durante el cual podríamos tener presiones telediastólicas elevadas y consecuentemente un mayor grado de IM funcional y una mayor dilatación en el diámetro de la AI que podrían justificar este hallazgo, o debido a las diferencias ecocardiográficas inter e intraobservador.

Nosotros hemos observado que los patrones evolutivos de la FEVI y del VTSVI han sido muy heterogéneos, debido tanto a las características individuales de cada paciente, la localización y el tipo de electrodo en el seno coronario y los procesos intercurrentes que podrían aparecer en la historia evolutiva de la IC. De ahí, que algo más de una cuarta parte de los pacientes no presentaran adecuada respuesta ecocardiográfica, a pesar de ser candidatos óptimos a dicho tratamiento, como se ha observado en otros trabajos<sup>89</sup>. Después del implante de la TRC, también existe otro grupo de pacientes que presentan una práctica normalización de la función y estructura cardiaca, siendo considerados super – respondedores, con un porcentaje en los estudios que oscila entre el 12 y el 30%<sup>248</sup>. Esta mejoría ecocardiográfica se asocia consecuentemente, con una reducción del riesgo de muerte, hospitalización por IC y arritmias ventriculares comparado con los pacientes que no presentan esta recuperación<sup>183,185,275</sup>. Especialmente, los pacientes con recuperación de la FEVI y portadores

de DAI - TRC en prevención primaria podrían considerarse de bajo riesgo de eventos arrítmicos durante el seguimiento, y por lo tanto ser candidatos a down grade en el momento del recambio. *Gasparini et al* mostró que la presencia concomitante de FEVI entre el 30 y 35%, VTDVI < 180 ml y la IC de etiología no isquémica eran fuertes predictores de remisión de la IC (más del 75% a los 3 años), objetivando asimismo que los pacientes de etiología no isquémica presentaban un incremento mayor de la FEVI en relación a los no isquémicos<sup>275</sup>. En un sub - análisis del estudio PROSPECT se observó que los pacientes que presentaban super - respuesta a la TRC eran más frecuentemente mujeres, con etiología no isquémica, QRS más ancho y más asincronía basal. También los pacientes con menor alteración estructural o con strain mayor (en valores absolutos) también se asociaban con super - respuesta<sup>184,276</sup>. Además también se observó que los pacientes super - respondedores estaban con mejor tratamiento neurohormonal que los pacientes que no la presentaban; así *Schmidt et al* mostraron que pacientes super - respondedores estaban tratados con dosis más altas de IECA / ARA - II y BB, y dosis más bajas de diuréticos que los pacientes que presentaban un peor respuesta<sup>242</sup>. En el estudio MADIT - CRT, 7.3% de los pacientes presentaban una normalización de la FEVI (FEVI > 50%) durante el seguimiento de 2.2 años, presentando un riesgo muy bajo de arritmias ventriculares y mejor pronóstico clínico<sup>183</sup>. Se observó que los mayores predictores de super - respuesta en el estudio MADIT - CRT a los 12 meses fueron el sexo femenino, la ausencia de IAM previo, duración QRS basal  $\geq 150$  ms, morfología de BRIHH, índice de masa corporal por debajo de  $30 \text{ kg/m}^2$  y volumen AI <  $40 \text{ ml/m}^2$ <sup>190</sup>. Así *Goldenberg et al* creó un score de respuesta a la TRC a través de la combinación de siete factores (sexo femenino, la ausencia de IAM previo, duración QRS basal  $\geq 150$  ms, morfología de BRIHH, índice de masa corporal por debajo de  $30 \text{ kg/m}^2$ , VTDVI  $\geq 125 \text{ ml/m}^2$  y volumen AI <  $40 \text{ ml/m}^2$  y hospitalización previa por IC) que cuando se presentaban, se asociaban con una mayor respuesta a la TRC<sup>276</sup>.

Varios estudios han mostrado que la mejoría de los parámetros ecocardiográficos se observa a los 6 - 12 meses, sin embargo, también existe un porcentaje de pacientes que presentan una respuesta más tardía a la TRC<sup>67,78,185,275</sup>, que además podría explicar el cambio mantenido del remodelado ventricular a largo plazo que hemos observado en nuestro trabajo. Así en el estudio de *Burns et al*, se observó que el 43% de los pacientes no respondedores a los 12 meses, presentaban mejoría ecocardiográfica a los 3 años, con similar mortalidad y hospitalización por IC que los respondedores a los 12 meses. Los pacientes con remodelado a

los 12 meses eran pacientes con una menor frecuencia de etiología isquémica, presentaban con mayor frecuencia BRIHH y mayor duración del QRS basal<sup>182</sup>. La respuesta tardía también se observó en pacientes poco sintomáticos o asintomáticos, que no habían presentado previamente hospitalizaciones por IC<sup>277</sup>. En el CARE - HF se observó una mayor reducción del VTSVI en el seguimiento a 18 meses que a 3 meses. Por lo que el seguimiento ecocardiográfico a largo plazo de estos pacientes muestra mayor remodelado ventricular, como hemos observado en nuestro trabajo. Además al realizar medidas repetidas a largo plazo, por un lado permite confirmar que la TRC mantiene el beneficio observado inicialmente, y en algunos casos, permite mostrar una mejoría más tardía a la terapia de estimulación biventricular que la observada hasta ahora. Esta respuesta más tardía se podría relacionar con la optimización de la TRC durante el seguimiento en pacientes inicialmente no respondedores<sup>58,165,180</sup>. Como demostró *Mullens et al* en un estudio no randomizado con 114 pacientes, donde a través de varias medidas para la optimización de la TRC en pacientes no respondedores, que mejoraba el pronóstico a largo plazo y el remodelado ventricular<sup>165</sup>. De hecho, la optimización de la TRC forma parte de nuestro protocolo de manejo en pacientes no respondedores.

Recientemente, *Stankovic et al* demostraron que el cambio de la respuesta volumétrica del VI al año tras el implante de la TRC también estaba asociado con la mortalidad a largo plazo, sin tener en cuenta un punto de corte óptimo como se ha determinado en los ensayos clínicos. Así se observa una reducción de la mortalidad del 58% en pacientes sin remodelado ventricular, del 54% si el remodelado era leve y si el remodelado era significativo, se observaba una reducción de la mortalidad del 84%<sup>278</sup>. Esto podría indicar la mejor predicción pronóstica que tienen los pacientes con múltiples mediciones ecocardiográficas a lo largo del seguimiento, y cómo incluso pequeños cambios en ellas, podrían modificar el riesgo individual de mortalidad. Por lo que en nuestro trabajo a través de los modelos de predicción dinámica se ha observado cómo es posible detectar variaciones en la predicción del pronóstico de nuestros pacientes con las mediciones repetidas de la FEVI a lo largo del seguimiento, y cómo los cambios de la FEVI en diferentes momentos permiten modular las curvas de supervivencia.

Hemos observado una tendencia mantenida a lo largo del tiempo de la respuesta ecocardiográfica, representada como el aumento de la FEVI y la reducción del VTSVI, mayor en las mujeres, en las IC de origen no isquémico, en presencia de QRS con morfología de

BRIHH y en la localización del electrodo de VI con una localización lateral. Además se observó que el incremento de la FEVI a lo largo del tiempo se ve influenciada negativamente por la etiología isquémica, y positivamente por el QRS basal menos prolongado y la localización del electrodo de VI en una vena lateral. Esta relación inversa entre la duración del QRS y la mejoría de la FEVI, podría explicarse porque QRS muy prolongados se asocian con cardiopatías en fases más avanzadas. Por su parte, la reducción del VTSVI es menor en clases funcionales más avanzadas y mayor en presencia de BRIHH. En los estudios clásicos se observó que los incrementos de la FEVI se presentaban con más frecuencia en pacientes con IC de etiología no isquémica, sexo femenino, anchura del QRS por encima de 150 ms y con morfología de BRIHH<sup>190</sup>. En un sub - análisis del estudio REVERSE se observaba un mayor remodelado ventricular con la mayor duración del QRS<sup>138</sup>, y este remodelado que se observaba a los 6 meses, se mantenía a los 12 meses, y se asociaba con una reducción de los eventos cardiovasculares<sup>279</sup>. En el estudio MADIT - CRT se observó un menor remodelado ventricular en los pacientes que presentaban BRDHH o con TCIV que los pacientes con BRIHH, además el grado de remodelado ventricular en estos pacientes no se asociaba con la respuesta clínica. Por su parte *Varma et al* evaluó la respuesta ecocardiográfica según la duración del QRS y el sexo en pacientes con IC de origen no isquémico y BRIHH. Observó una mejor respuesta a la estimulación biventricular en las mujeres, de forma independiente de la duración del QRS<sup>280</sup>. Esta respuesta a la TRC sobre el remodelado ventricular según la duración y la morfología del QRS es heterogénea en nuestro estudio, como ha sido descrita previamente, ya que la duración del QRS prolongado se asocia a los cambios de la FEVI; en cambio, la presencia de BRIHH basalmente se asocia con una reducción significativa del VTSVI a lo largo del seguimiento.

El remodelado ventricular inverso tras el implante del estimulador biventricular se observó tanto en pacientes en clase funcional más avanzada<sup>27,67,73</sup>, como en pacientes menos sintomáticos<sup>76,78,81</sup>. Nosotros observamos mejoría del remodelado ventricular especialmente en pacientes en NYHA III, también relacionado con el seguimiento más largo y el mayor número de pacientes incluidos en esta clase funcional. Pero los pacientes en estadios más avanzados, NYHA IV, se asoció con un menor cambio de VTSVI durante el seguimiento.

Este mejor remodelado ventricular inverso se ha observado también en pacientes del sexo femenino, como en la mayoría de los ensayos clínicos; aunque el sexo femenino no ha demostrado ser predictor independiente de remodelado ventricular inverso en nuestro trabajo,

si que se ha observado una tendencia al mayor remodelado inverso. Su representación en los estudios clínicos, como en nuestro trabajo, fue pequeña. Inicialmente, en los estudios CARE-HF<sup>67</sup> y COMPANION<sup>71</sup> no se observaron diferencias entre mujeres y varones, mientras que en los estudios REVERSE<sup>78</sup>, RAFT<sup>81</sup> y MADIT - CRT<sup>76</sup> se observó un mayor beneficio en las mujeres. *Mooyaart et al* demostraron en el registro Dutch un mayor remodelado ventricular izquierdo, con reducción de los VTDVI y VTSVI, en mujeres que en varones<sup>147</sup>. Incluso este mayor remodelado ventricular en mujeres se demostró en pacientes con peor clase funcional<sup>281,282</sup>; y la respuesta ecocardiográfica se asoció también con reducción de los choques apropiados de DAI -TRC, siendo el efecto mayor en las mujeres<sup>149</sup>. Nosotros hemos observado en las curvas de los perfiles evolutivos de la FEVI y del VTSVI, un incremento de la FEVI y reducción del VTSVI más marcada en las mujeres que en los hombres, que se mantuvo a lo largo del estudio. En líneas generales, las mujeres se han asociado, independientemente de la causa y severidad de la IC, con un mejor remodelado ventricular inverso y ha sido independiente de la FEVI basal y de las características basales<sup>282,283</sup>.

El remodelado ventricular inverso ha sido más pronunciado en pacientes con IC de etiología no isquémica, independiente de los eventos cardiovasculares<sup>159,160,190</sup>. Los sub-análisis de los estudios clínicos randomizados, incluyendo MIRACLE, CARE - HF, REVERSE y MADIT - CRT han descrito mayor remodelado ventricular en los pacientes de etiología no isquémica que en los de etiología isquémica. En nuestro estudio se observó también que la mejoría de la FEVI era mayor en pacientes que presentaban etiología no isquémica. El peor remodelado ventricular que se muestra en los pacientes con cicatriz transmural, puede estar asociado a la ausencia de mejoras significativas en los tiempos o en los patrones de activación electromecánica tras la TRC, y por tanto, a la peor respuesta a la estimulación biventricular en este grupo de pacientes<sup>34,162</sup>. Además también se observó que en pacientes con IC de etiología isquémica presentaban menor grado de mejoría de la FEVI y, consecuentemente, un mayor riesgo de mortalidad y hospitalización por IC tras el implante de la TRC. La menor respuesta de los pacientes con etiología isquémica también puede estar relacionada con la menor frecuencia de morfología de BRIHH basal<sup>284,285</sup>. Sin embargo en un pequeño estudio observacional se mostró recientemente que pequeñas mejorías en la FEVI se asociaron con mejor pronóstico en pacientes de etiología isquémica, y en pacientes con etiología no isquémica sólo mejoraban el pronóstico, ante mayores cambios de la FEVI<sup>284</sup>.



En nuestro estudio se objetivó un mejor remodelado ventricular en pacientes con electrodo de VI localizado en la vena lateral del seno coronario. Está bien establecido que la localización del electrodo en el VI también afecta al remodelado ventricular<sup>180</sup>. Además en el análisis de modelos mixtos se observó que la localización en esta posición era un factor predictor de mejoría de la FEVI durante el seguimiento. De forma similar, en pacientes con BRIHH o estimulación de VD permanente, la activación del VI está retrasada con una activación precoz en el septo, y tardía en los segmentos postero - laterales, provocando una asincronía interventricular e intraventricular izquierda. Cambios en la activación del VI con la TRC en estos pacientes han mostrado una mejoría en la contractilidad miocárdica<sup>286</sup>. Un punto en auge en los últimos años es evitar las regiones de fibrosis o localizar los puntos de activación más tardía para mejorar la respuesta a la TRC, ya sea con estudios con RMC, mapas electroanatómicos y mediante speckle-tracking donde se ha observado un remodelado ventricular inverso mayor, que fue incluso superior al 70% en el estudio TARGET<sup>180</sup>. A pesar de ello, pacientes con cardiopatías muy avanzadas o importante remodelado ventricular pueden presentar una respuesta más tardía o incluso ausente por la irreversibilidad de la enfermedad miocárdica, especialmente en pacientes con amplias zonas de fibrosis.

Hemos observado que reducciones del 20% en el diámetro de la AI se asociaban también con una reducción del riesgo relativo de mortalidad. Previamente se había descrito que una mejoría en la estructura de la AI tras el implante del TRC, probablemente influya en el pronóstico clínico y en el menor desarrollo de taquiarritmias auriculares, especialmente FA durante el seguimiento<sup>287</sup>. En nuestro registro se observó una reducción en el perfil evolutivo del diámetro de la AI durante el seguimiento, especialmente en las mujeres e IC de origen no isquémico.

Hasta ahora ningún trabajo en TRC había valorado el impacto de las medidas ecocardiográficas repetidas en el pronóstico de los pacientes. Cuando se estudiaron las medidas ecocardiográficas sólo se evaluaron medidas aisladas, sin seguimientos a lo largo del tiempo. Uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo ha sido, a través de los modelos de predicción dinámica, establecer de forma individualizada la predicción de la supervivencia de los pacientes a través de las medidas repetidas de la FEVI en el seguimiento, y cómo éstas pueden modular su supervivencia. Se observa que el análisis de las medidas repetidas de la FEVI proporciona mayor información sobre el riesgo de mortalidad que una medida aislada de la FEVI posterior al implante de la TRC, ajustado por edad, sexo durante el tiempo de

seguimiento. Esto ha mostrado una mayor capacidad discriminativa con el paso del tiempo debido a la mayor información obtenida con las mediciones repetidas, permitiendo una mejor aproximación al riesgo individualizado que una única determinación. Estos modelos probablemente sean el futuro de la medicina personalizada y puedan permitir establecer algoritmos computacionales de respuesta a la TRC que permitan predecir, no sólo basalmente antes del implante, sino posteriormente durante el seguimiento, cuál es el riesgo individual tanto de mortalidad como de eventos cardiovasculares en un momento puntual durante el seguimiento de cada paciente.

## **6. LIMITACIONES**

---



## **6. LIMITACIONES**

Este trabajo se ha realizado en un único centro hospitalario con un número limitado de pacientes, lo que hace que en el seguimiento a largo plazo el tamaño muestral sea pequeño, y por lo tanto la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela.

Durante el seguimiento ecocardiográfico se excluyen del análisis los pacientes que fallecen y esto puede suponer un sesgo positivo en el análisis. Sin embargo, a los pacientes que desarrollan hospitalización por IC y fallecen posteriormente, se les ha realizado un ecocardiograma durante el ingreso, que constituye un evento desfavorable y se tiene en cuenta en el análisis.



## **7. CONCLUSIONES**

---





## 7. CONCLUSIONES

1- La TRC promueve un remodelado cardíaco inverso de mayor grado durante el primer año de seguimiento post implante que se mantiene en el seguimiento a largo plazo.

2- Los pacientes de sexo femenino y de etiología no isquémica son los que han presentado un remodelado ventricular inverso mayor durante el seguimiento a largo plazo.

3- Las variaciones de las medidas ecocardiográficas del remodelado ventricular izquierdo repetidas a lo largo del tiempo, analizadas por medio de los modelos mixtos, han permitido identificar mejor los predictores de mortalidad. Los principales factores independientes de la mejoría de la FEVI han sido la etiología no isquémica, la duración del QRS y la localización del electrodo de VI en la vena lateral del seno coronario. Los principales factores independientes en la reducción del VTSVI han sido la clase funcional más avanzada y la presencia de BRIHH.

4- Las variaciones de la FEVI de cada individuo a lo largo del tiempo permiten establecer una predicción dinámica de la supervivencia individualizada a través del método “joint model”.

5- La estimulación biventricular se asoció a una mejoría clínica tanto en los síntomas, evaluado mediante la clasificación de la NYHA, como en la reducción de la mortalidad y hospitalización por IC.

6- Los principales factores asociados con mayor mortalidad han sido la etiología isquémica y clase funcional más avanzada. Sin embargo, no se ha observado un factor independiente asociado a mayor hospitalización por IC en el seguimiento a largo plazo.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Piotr Ponikowski, Adriann A. Voors et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016;37:2129-2200
2. Mosterd A. Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46
3. Cheng S, Vasan RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation* 2011; 124:516-9
4. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378:704-12
5. Comín-Colet J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:256-71
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808–17
7. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:269-275
8. Boix Martinez R, Almazan Isla J, Medrano Albero MJ. Heart failure mortality in Spain, 1977 - 1998). *Rev Esp Cardiol* 2002;55:219-26
9. Mann DL et al. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008

10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072
11. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421-8
12. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. *Eur Heart J* 1998; 19:1829-35
13. Poole-Wilson PA. History, Definition and Classification of Heart Failure. *Heart Failure 1* New York: Churchill Livingstone; 1997. p269–277
14. Dhalla NS, Saini-Chohan HK, Rodriguez-Leyva D, Elimban V, Dent MR, Tappia PS. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure. *Cardiovasc Res*. 2009;81:429-38
15. Reinhardt D, Sigusch HH, Hense J, Tyagi SC, Körfer R, Figulla HR. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart*. 2002 ;88:525-30
16. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1993;341:577-85
17. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1747-62
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685–691
19. Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429–35

20. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holeslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–9
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17
22. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. 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;119:515-523
23. Swedberg K, Komajda M, Böhm NM, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010;376:875-885
24. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22
25. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin – Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
26. Chung E, Leon A, Tavazzi L, et al, Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117:2608-16
27. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac Resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53
28. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61

29. The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure : full text (update 2005). *Eur Heart J.* 2005 ;26:2472
30. Cleland JGF, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy for heart failure. Too many coks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1226-1233
31. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:3547-5
32. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2011;8:1083-7
33. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulaton* 2005;112:1580-6
34. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extend of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-90
35. Birnie DH, Tang AS. The problema of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20-6
36. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, et al. American Society Echocardiography Dissynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting – a report from the



- American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191-213
37. 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 (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123: 1159-1166
  38. Thebault C, Donald E, Meunier C, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2662-2671
  39. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Hear J* 2011;32: 2516-2524
  40. Liang Y, Yu H, Zhou W, et al. Left ventricular lead placement targered at the latest activated site guided by electrophysiological mapping in coronary sinus branches improves response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1333-1339
  41. Auricchio A, Heggermont WA. Avances tecnológicos para mejorar la respuesta ventricular en la resincronización cardiaca: lo que el clínico debe conocer. *Rev Esp Cardiol* 2018;71:477-484
  42. Niazi I, Baker J, Corbisiero R, et al. Safety and Efficacy of Multipoint Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy: The MultiPoint Pacing Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;13:1510-1518
  43. Boriani G, Connors S, Kalas Z, et al. Cardiac resynchronization therapy with a quadripolar electrode lead decreases complications at 6 months: results of the MORE-CRT Randomized trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:212-220
  44. Stabile G, Bianchi V, Solimene F, et al. Maximization of interventricular conduction time by means of quadripolar leads for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;50:111-115

45. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, et al. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm* 2011;8:31-7
46. Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:484-9
47. Zanon F, Baracca E, Pastore G, et al. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm* 2015; 12:975-981
48. Umar F, Taylor RJ, Stegemann B, Marshall H, Flannigan S, Lencioni M, De Bono J, Griffith M, Leyva F. Haemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy using single-vein, three-pole, multipoint left ventricular pacing in patients with ischaemic cardiomyopathy and a left ventricular free wall scar: the MAESTRO study. *Europace*. 2016 ;18:1227-34
49. Menardi E, Ballari GP, Goletto C, et al. Characterization of ventricular activation pattern and acute hemodynamic during multipoint left ventricular pacing. *Heart Rhythm* 2015;12:1762-1769
50. Zanon F. et al. Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1644-1651
51. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Develop in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013; 15: 1070-118

52. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660-8
53. Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J, et al. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RESPOND-CRT trial. *Eur Heart J* 2017;38:730-738
54. Ellenbogen KA, Wilkoff B, Kay GN, et al. *Clinical Cardiac Pacing. Defibrillation and Resynchronization Therapy*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier;2017
55. Padeletti L, Purefellner H, Mont L, et al. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: Results from the MINERVA randomized multicenter international trial. *Heart Rhythm* 2015;12:1717-1725
56. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154:401-12
57. Hummel JD, Coppess MA, Osborn JS, et al. Real-world assessment of acute left ventricular lead implant success and complication rates: results from the attain success clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39: 1246-53
58. Alvarez Alvarez B, García Seara J, Martínez Sande JL, et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients under nonoptimal medical therapy. *J Arrhythm* 2018;34:548-555
59. Hyam AS. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. Experimental use of an artificial pacemaker. *Arch Intern Med* 1932;50:283-305
60. Furman S, Robinson G. The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg Forum* 1958;9:245-248

61. Lagergreen H, Johansson L. Intracardiac stimulation for complete heart block. *Acta Chir Scand* 1963;125:562-566
62. De Teresa E, Chamorro JL, Pulpón LA, et al. An Even More Physiological Pacing: Changing the Sequence of Ventricular Activation. *Cardiac Pacing*. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-72367-4\\_59](https://doi.org/10.1007/978-3-642-72367-4_59)
63. Thomas A, Mower M. Multiple chambered pacing for the treatment of congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(4 Pt 1):749–50
64. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:1974-9
65. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80
66. Angelo Auricchio, Jiang Ding, Julio C. Spinelli, Andrew P. Kramer, Rodney W. Salo, Walter Hoersch, Bruce H. KenKnight, Helmut U. Klein, for the PATH-CHF Study Group. Cardiac Resynchronization Therapy Restores Optimal Atrioventricular Mechanical Timing in Heart Failure Patients With Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33
67. Cleland J, Daubert J, Eerdmann E, Freemantle N, Gras D, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539-1549
68. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-32
69. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2166-2172

70. Barra S, Boveda S, Providencia R, et al. Adding Defibrillator Therapy to Cardiac Resynchronization on the Basis of the Myocardial Substrate. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1669-1678
71. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230
72. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al, for the Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94
73. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150
74. Thackray S, Coletta A, Jones P, et al. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur J Heart Fail* 2001;3:491-4
75. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2684-8
76. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac Resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-38
77. Goldengerg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, et al. Survival with cardiac-resynchornization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014; 370:1694-1701

78. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al, for the REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. 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;52:1834-43
79. Gold MR, Padhiar A, Mealing S, Sidhu MK, Tsintzos SI, Abraham WT. Long-Term Extrapolation of Clinical Benefits Among Patients With Mild Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis of the 5-Year Follow-Up From the REVERSE Study. *JACC Heart Fail.* 2015;3:691-700
80. Linde C, Daubert C, Abraham W, et al. Impact of Ejection Fraction on the Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1180-1189
81. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al, for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95
82. Essebag V, Joza J, Birnie D, Sapp J, et al. Incidence, Predictors, and Procedural Results of Upgrade to Resynchronization Therapy. The RAFT Upgrade Substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:152-158
83. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-1593
84. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32: 2420-2429
85. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490-1497

86. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Borer JS, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369: 1395-405
87. Steffel J, Roberston M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015; 36:1983-1989
88. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-603
89. Daubert C, Behar N, Martins R, Mabo P, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38:1463-1472
90. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sacke S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1957-1965
91. Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 107 (2003) 1985-1990
92. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1834-1840
93. Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, et al. Changes in Follow-up Left Ventricular Ejection Fraction Associated With Outcomes in Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy Device Recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66;524-31
94. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622

95. Fung JW, Yip GW, Zhang Q, et al. Improvement of left atrial function is associated with lower incidence of atrial fibrillation and mortality after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2008;5:780-6
96. Kloosterman M, Rienstra M, Mulder BA, et al. Atrial reverse remodelling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016;18:1211-9
97. Mathias A, Moss AJ, McNitt S, et al. Clinical implications of complete left-sided reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: a MADIT-CRT substudy. *J Am Coll Cardiol* 2016;1268-76
98. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the long-term efectos of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:438-45
99. Cabrera-Bueno F, Molina- Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez- Navarro, Fernandez-Pastor J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:131-7
100. Verbrugge FHM Verhaert D, Grieten L, Duport M, Rivero-Ayerza M, et al. Revisiting diastolic filling time as mechanistic insight for response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2013;15:1747-56
101. Bax JJ, Delgado V, Sogaard P, et al. Prognostic implications of left ventricular global longitudinal strain in heart failure patients with narrow QRS complex treated with cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the randomized EchoCRT trial. *European Heart Journal* 2017;38:720-726
102. Marechaux S, Guiot A, Castel AL, et al. Relationship between two-dimensional specke-tracking septal strain and response to cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction and left bundle branch block: a prospective pilot study. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:501-11



103. Chalil S, Foley P, Muyhaldeen S, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007;9:1-31-1037
104. Leyva F, Zegard A, Acquaye E. Et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *JACC* 2017;70:1216
105. Nguyễn UC, Cluitmans MJM, Strik M, et al. Integration of cardiac resonance imaging, electrocardiographic imaging, and coronary venous computed tomography angiography for guidance of left ventricular lead positioning. *Europace* 2018; doi:10.1093/europace/euy292
106. Procemer A, Muser D, Facchin D. What We Can Learn from "Super-responders". *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7:781-8
107. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30: 2470-7
108. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740
109. Rio P, Oliveira MM, Cunha PS, et al. What happens to non-responders in cardiac resynchronization therapy? *Rev Port Cardiol* 2017;36:885-892
110. Stefan L, Sedláček K, Černá D, Krýže L, Vančura V, Marek T, Kautzner J. Small left atrium and mild mitral regurgitation predict super-response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2012;14:1608-1614
111. Fulati Z, Liu Y, Sun N, et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16:30

112. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volumen in patiens with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1425
113. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assesment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-30
114. Yu CM, Fang F, Zhang Q, Yip G, et al. Improvement of Atrial Function and Atrial Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:778-85
115. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace* 2011;13:829-838
116. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990
117. Spartera M, Galderisi M, Mele D, Caameli M, et al. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *European Heart Journal* 2016;17,471-480
118. Ypenburg CL, Bommel R, Borleffs JW, et al. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-90
119. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, et al. On behalf of the PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in nonrespondedors to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183-9
120. Giaimo VL, Zappulla P, Cirasa A, et al. Long-term clinical and echocardiographic outcomes of Mitraclipo therapy in patients nonresponders to cardiac resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018; 1: 65-72

121. Kashani A, Bardold S. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92
122. 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;109:1133-9
123. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:112-9
124. Thibault B, Dubuc M, Khairy P, et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace* 2013;15:984-991
125. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G et al. Multipoint pacing by a left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm* 2014;11:394-401
126. Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamic and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results. *Europace* 2016;18:560-567
127. 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* 2015;12:1250-1258
128. Lercher P, Lunati M, Rordorf R, et al. Long-term reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy with Multipoint Pacing: A feasibility study of noninvasive hemodynamics-guided device programming. *Heart Rhythm* 2018;15:1766-1774
129. Bryant AR, Wilton SB, Lai MP, et al. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol* 2013;46:147-155

130. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, et al. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Intern J of Cardiol* 2016;221: 450-455
131. Korantzopoulos P, Zhang Z, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2016;118:1368-1373
132. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159-66
133. 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; 109:1133-9
134. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:112-9
135. Gold MR, Yu Y, Singh JP, et al. The effect of left ventricular electrical delay on AV optimization for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:988-93
136. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, 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: 1061-1072
137. Sipahi I, Chou J, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012; 163: 260-267
138. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart

- failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822-826
139. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS Morphology and Duration on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillator for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013;6:1190-8
  140. Aranda J, Conti J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Conduction Abnormalities Other than Left Bundle-Branch Block: Analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clin Cardiol* 2004;27:678-682
  141. Yun Tian, Ping Zhang, Xuebin Li, Ying Gao et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2013;15:1499-1506
  142. Kashani A, Barold. Significance of QRS Complex Duration in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92
  143. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:927-34
  144. Poole JE, Singh JP, et al. QRS Duration or QRS Morphology. What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1104-17
  145. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948–1951
  146. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, et al. MADIT-CRT Execute Committee. 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 Cardiol* 2011;57:813-820

147. Mooyaart EA, Marsan NA, van Bommel RJ, et al. Comparison of long-term survival of men versus women with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;108:63-8
148. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP , et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-1338
149. Tompkins CH, Kutuyifa V, Arshad A. Et al. Sex differences in Device Therapies for Ventricular Arrhythmias or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015;26:862-871
150. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, Piña IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340–1348
151. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424–431
152. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, Sanders WE, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Women versus Men. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:S4-211
153. Linde C, Cleland JGF, Gold MR, et al. The interaction of sex, height, and QRS duration on the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality: an individual – patient data meta – analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:780-791
154. Greiten LE, Holditch SJ, Should there be sex-specific criteria for the diagnosis and treatment of heart failure? *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2014;7:139-155

155. Cheng YJ, Zhang J, Li W, Lin X, et al. More favorable Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Women Than in Men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:807-815
156. Biton Y, Zareba W, Goldenberg I, Klein H. et al. Sex Differences in Long-Term Outcomes with cardiac resynchronization therapy in Mild Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc* 2015;4:7
157. Lili A, Ricciardi G, Porciani MC, et al. Cardiac resynchronization therapy: gender related differences in left ventricular reverse remodeling. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30: 1349-1355
158. Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, et al. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:191-198
159. Marsan NA, Bleeker GB, van Bommel RJ, Ypenburg C, Delgado et al. Comparison of time course of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;103:690-694
160. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:480-488
161. Bleeker GB, Lamb TA, Boersma E, Steendijk P, De Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-976
162. Bleeker GB, Kaandorp ta, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 7:969-976
163. Upadhyay GA, Stevenson LW. Managing Atrial fibrillation in the CRT patient: controversy or consensus? *Heart Rhythm* 2012;9(8 Suppl I):s51-9

164. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D
165. Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:765-773
166. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effects of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:778-785
167. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke report of the atrial diagnostics ancillary study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-1619
168. Santini M, Gasparinin M, Landolina M, et al. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:167-172
169. Borleffs C, Ypenburg C, Bommel R, Delgado V, et al. Clinical importance of new-onset atrial fibrillation after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2009;6:305-310
170. Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, et al. Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. *Am Heart J* 2000;139:797-803
171. Chugh SS, Shen WK, et al. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrohyiol* 2000;11:328-329
172. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing



- empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660-8
173. Ruwald MH, Mittal S, Ruwald AC, Aktas MK, Daubert JP, McNitt S. et al. Association between frequency of atrial and ventricular ectopic beats and biventricular pacing percentage and outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:971-81
174. Van Bommel RJ, Mollema SA, Borleffs CJ, Bertini M, Ypenburg C, Marsan NA, Delgado V, Van Der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Impaired Renal Function Is Associated With Echocardiographic Nonresponse and Poor Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:549-55
175. Daimee U, Moss A, Biton Y, Solom S, et al. Long-Term Outcomes With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Moderate Renal Dysfunction. *Circ Heart Fail* 2015;8:725-732
176. Fung J, Szeto CC, Chan J, Zhang Q, et al. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology* 2007;122: 10-16
177. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Singal G, et al. Pre-Capillary Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dilation Predict Clinical Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Heart Fail* 2014;2:230-7
178. Grupper A, Killu AM, Friedman PA, et al. Effects of tricuspid valve regurgitation on outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2015;115:783-789
179. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469-75.
180. FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509-18

181. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007;153:105-12
182. Burns KV, Gage RM, Curtin AE, et al. Long-Term Echocardiographic Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Initial Nonresponders. *JACC Heart Fail* 2015;12:990-7
183. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2014;130:2278-86
184. António N, Teixeira R, Coelho L, et al. Identification of super-responders to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry *Europace* 2009;11:343-9
185. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, et al. Cardiac resynchronization therapy: Nonresponders and hyperresponders. *Heart Rhythm* 2008;5:193-197
186. RBlanc J-J, Fatemi M, Bertault V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace* 2005;7: 604-10
187. Cay S, Ozeke O, Ozcan F, Aras D, et al. Mid-term clinical and echocardiographic evaluation of super responders with and without pacing: the preliminary results of a prospective, randomized, single-centre study. *Europace.* 2016;18:842-50
188. Serdoz LV, Daleffe E, Merlo M, et al. Predictors for restoration of normal left ventricular function in response to cardiac resynchronization therapy measured at time of implantation. *Am J Cardiol* 2011;108:75-80

189. Cochet H, Denis A, Ploux S, et al. Pre- and intra-procedural predictors of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: an MRI study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:682-91
190. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M. et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2366-73
191. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, 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;57:2416-2423
192. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J* 2010;31:976-83
193. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088-94
194. Hugl B, Bruns HJ, Unterbeg-Buchwald C, et al. Atrial fibrillation burden during the post-implantation period after CRT using device-based diagnostics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:813-817
195. Mukhari J, Rehr RB, Hastillo A, et al. Comparison of atrial contribution to cardiac hemodynamics in patients with normal and severely compromised cardiac function. *Clin Cardiol* 1990;13:639 – 643
196. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, et al. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003; 91:1090-5
197. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus

- patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:444-9
198. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7
  199. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8
  200. Molhoek S, Bax J, Bleeker G, et al. Comparison of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Sinus Rhythm Versus Chronic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506-9
  201. Kiès P, Leclercq C, Bleecker GB, Crocq C, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart* 2006;92:490-494
  202. Delnoy P, Ottervanger J, Luttikhuis H, Elvan A, et al. Comparison of Usefulness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure Versus Patients With Sinus Rhythm and Heart Failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-1257
  203. Nakajima I, Noda T, Kanzaski H, et al. Development of Heart Failure From Transient Atrial Fibrillation Attacks in Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:1227-34
  204. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, 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;119:515-523
  205. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, et al. The Certify Study. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:500-7

206. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV Nodal Ablation in Cardiac Resynchronization in Patients With Coexistent Atrial Fibrillation and Heart Failure *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:719-26
207. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular based-cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-5
208. Marrouche NF, Brachmann J, Anderesen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27
209. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *European Heart Journal* 2018;39:3999-4008
210. Lee AY, Kutiyifa V, Ruwadi MH et al. Digoxin therapy and associated clinical outcomes in the MADIT-CRT trial. *Heart Rhythm* 2015;12:2010-2017
211. Risum N, Strauss D, Sogaard P, et al. Left bundle-branch block: the relationship between electrocardiogram electrical activation and echocardiography mechanical contraction. *Am Heart J*. 2013;166:340-8
212. Shah RM, Patel D, Molnar J, Ellenbogen KA, et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval  $\geq 130$ : insights from a meta-analysis. *Europace* 2015;17:267-73
213. Rutger J. Van Bommel, Jeroen J.B, William T. Abraham et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT sub-analysis. *European Heart Journal* 2009;30:2470-2177
214. van Bommel RJ, Gorcsan J, Chung ES, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure having a narrow QRS complex enrolled in PROSPECT. *Heart* 2010;96: 1107-13

215. V, Sahadevan J, Waldo AL, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators With Versus Without Resynchronization Therapy in Patients With a QRS Duration > 180 ms. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2026-36
216. Foley PW, Patel K, Irwin N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011; 97:1041-7
217. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71
218. Risum N, Tayal B, Hansen TF, et al. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:631-41
219. Braunschweig F, Linde C, Benson L, Stahlberg M, et al. New York Heart Association functional class, QRS duration, and survival in heart failure with reduced ejection fraction: implications for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:366-376
220. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:6-75
221. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353:2001–7
222. Bogale N, Witte K, Priori S, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 974-83

223. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344: 1651–8
224. Cleland J, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J of Heart Failure* 2012;14:628-634
225. Finegold JA, Raphael CE, Levy WC, et al. Quantification of Survival Gain From Cardiac Resynchronization Therapy. Nonlinear Growth With Time, and Greater Gain in Low-Risk Patients, Make Raw Trial Data an Underestimated of Real- World Behavior. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2406-13
226. Carson P, Anand I, O'Connor, et al. Mode of Death in Advanced Heart Failure. The Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2329 – 34
227. Marijon E, Leclercq C, Narayanan K, Boveda S. et al. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study. *Eur Heart J*. 2015 1;36:2767-76
228. Morani G, Gasparini M, Zanon F, et al. Cardiac resynchronization therapy-defibrillator improves long-term survival compared with cardiac resynchronization therapy-pacemaker in patients with a class IA indication for cardiac resynchronization therapy: data from the Contak Italian Registry. *Europace* 2013;15:1273 – 1279
229. Bai R, Di Biase L, Elayi C, et al. Mortality of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: identification of predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1259-1265
230. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;335:925

231. Perkiomaki J, Ruwald ac, Kutuyifa V, et al. Risk factors and the effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac and non-cardiac mortality in MADIT-CRT. *Europace*. 2015;17:1816-22
232. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta – analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800 – 1806
233. Sebag FA, Lellouche N, Chen Z, et al. Positive response to cardiac resynchronization therapy reduces arrhythmic events after elective generator change in patients with primary prevention CRT-D. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1368-1375
234. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39
235. Gold MR, Niazi I, Giudici M, et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;21:316-324
236. Rowe MK, Kaye GC. Advances in atrioventricular and interventricular optimization of cardiac resynchronization therapy – what’s the gold standard? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:1- 14
237. Cheng J, Edwards LJ, Maldonado-Molina MM, et al. Real Longitudinal Data Analysis for Real People: Building a Good Enough Mixed Model. *Stat Med* 2010;29:504-520
238. Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: with applications in R. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Press;2012
239. R Core Team. 2013. R: a language and environment for statistical computing [ Computer Program ]. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Disponible en <http://www.r-project.org>



240. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, 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;25:300-307.
241. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet* 2015;385:814-24
242. Schmidt S, Hürlimann D, Starck CT, et al. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2014;35:1051-60
243. Bogale N, Priori S, Cleland JG, et al. Scientific Committee, National Coordinators, and Investigators. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 2012;14:61-73
244. Buber J, Klein H, Moss AJ, et al. Clinical course and outcome of patients enrolled in US and non-US centers in MADIT - CRT. *Eur Heart J* 2011;32:2697-2704
245. Chatterjee NA, Roka A, Lubitz SA, et al. Reduced appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy after cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular function recovery: a meta-analysis and systematic review. *European Heart Journal* 2015;36:2780-2789
246. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533
247. Adelstein E, Schwartzman D, Jain S, et al. Effect of Digoxin on Shocks in Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2014;113:970-975
248. Renato D. Lopes, Roberto Rordorf, Gaetano M. De Ferrari, Sergio Leonardi, ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063-1074

249. Barra S, Providência R, Tang A, et al. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015;6: 4-11
250. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodelling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-992
251. Boehmer J, Saxon LA, Galle E, et al. Influence of QRS width on outcomes with CRT: insights from the COMPANION trial. *Heart Rhythm* 2008;5:5285
252. Dupont M, Rickard J, Baranowski B, et al. Differential resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:592-598
253. Sweeney MO, Hellkamp AS, van Bommel RJ, et al. QRS fusion complex analysis using wave interference to predict reverse remodeling during cardiac resynchronization. *Heart Rhythm* 2014;11:806-813
254. Takaya y, Noda T, Nakajima I, et al. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circ J* 2014;78:71-77
255. Hsing JM, Selzman KA, Leclercq C, et al. Paced Left Ventricular QRS Width and ECG Parameters Predict Outcomes After Cardiac Resynchronization Therapy. PROSPECT-ECG. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:851-857
256. Bilchick KC, Kamath S, Dimarca JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation* 2010;122:2022-2030
257. Peterson PN, Greiner MA, Qualls LG, et al. QRS duration, bundle-branch block morphology, and outcomes among older patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *JAMA* 2013;310:617-26

258. Sassone S, Gambetti M, Bertini M, et al. Relation of QRS duration to response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2015;115:214-21
259. Wang Y, Sharbaugh MS, Munir MB, et al. Gender Differences in Cardiac Resynchronization Therapy Device Choice and Outcome in Patients  $\geq$  75 Years of Age with Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017;15:2201-2206
260. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879-83
261. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the resynchronization therapy for ambulatory heart failure trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012;5:566-70
262. Ruwald AC, Pietrasik G, Goldenberg I, et al. The effect of intermittent atrial tachyarrhythmia on heart failure or death in cardiac resynchronization therapy with defibrillator versus implantable cardioverter-defibrillator patients: a MADIT-CRT substudy (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1190-7
263. Upadhayay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239-1246
264. Leclercq C, Gadker F, Kraning 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;51:1455-62
265. Anselme F, Bordachar P, Pasquié JL, et al. Safety, feasibility, and outcomes results of cardiac resynchronization with triple-site ventricular stimulation compared to conventional cardiac resynchronization. *Heart Rhythm* 2016;13:183-189
266. Bilchick KC, Kuruvilla S, Hamirani YS, et al. Impact of mechanical activation, scar, and electrical timing on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1657-66

267. Siciliano M, Migliore F, Badano L, et al. Cardiac resynchronization therapy by multipoint pacing improves response of left ventricular mechanics and fluid dynamics: a three-dimensional and particle image velocimetry echo study. *Europace* 2017;19:1833-1840
268. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:262-9
269. Doltra A, Bijnsens B, Tolosana JM, et al. Mechanical abnormalities detected with conventional echocardiography are associated with response and midterm survival in CRT. *JACC Cardiovascular Imaging* 2014;7:969-79
270. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;12:524-30
271. Kutuyifa V, Moss AS, Solomon SD, et al. Reduced risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with cardiac resynchronization therapy: relationship to left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:971-8
272. Boidol J, Sredniawa B, Kowalski O, et al. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace* 2013;15:835-844
273. Jansen AH, van Dantzig JM, Bracke F, et al. Improvement in diastolic function and left ventricular filling pressure induced by cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2007;153:843-9
274. Kuperstein R, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Left Atrial Volume and the Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy in the MADIT-CRT Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:154-160

275. Gasparini M, Regoli F, Ceriotti C, et al. Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: Temporal pattern and clinical predictors. *Am Heart J* 2008;155:507-514
276. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al, for the MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;124:1527-36
277. Herscovici R, Kutyaifa V, Barsheshet A, et al. Early intervention and long-term outcome with cardiac resynchronization therapy in patients without a history of advanced heart failure symptoms. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:964-70
278. Stankovic I, Belmans A, Prinz C, et al. The association of volumetric response and long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2017;18:1109-1117
279. Sutton M, Cerkvenik J, Borlaug BA, et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Remodeling and Contractile Function: Results From Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE). *J Am Heart Assoc* 2015;11:4-9
280. Varma N, Manne M, Nguyen D, et al. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm* 2014;11:1139-47
281. Schuchert A, Muto C, Maounis T, et al. Gender –related and efficacy of cardiac resynchronization therapy. *Clinical Cardiology* 2013;36:683-690
282. Cheng A, Gold MR, Waggoner AD, et al. Potential mechanisms underlying the effect of gender on response to cardiac resynchronization therapy: insights from the SMART-AV multicenter trial. *Heart Rhythm* 2013;9:736-741
283. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, et al. Effect of Sex on Reverse Remodeling in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:735-42

284. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Profound differences in prognostic impact of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy relate to heart failure etiology. *Heart Rhythm* 2018;15:130-136
285. Wikstrom G, Blomstrom-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;30:782-788
286. De Boeck BW, Teske AJ, Meine M, et al. Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response. *Eur J Heart Fail* 2009;11:863-871
287. Brenyo A, Link MS, Barsheshet A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Left Atrial Volume and the Risk of Atrial Tachyarrhythmias in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1682-9

## **Índice de Tablas**

<b>Tabla 1.</b>	Diagnóstico de la IC. Elaboración propia siguiendo las Guías de Práctica Clínica ESC de Insuficiencia Cardíaca 2016 .....	29
<b>Tabla 2.</b>	Indicaciones del implante de TRC en pacientes con IC crónica. ....	39
<b>Tabla 3.</b>	Diseño y resultados de los principales ensayos clínicos randomizados que evalúan la TRC. ....	44
<b>Tabla 4.</b>	Efecto de la TRC en el consumo pico de O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> ) (medido en ml/kg/minuto) y distancia recorrido en el 6MWT (medida la distancia en metros).....	45
<b>Tabla 5.</b>	Posibilidades de optimización de la TRC.....	53
<b>Tabla 6:</b>	Características basales de los pacientes .....	79
<b>Tabla 7.</b>	Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad en pacientes con TRC.....	89
<b>Tabla 8.</b>	Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para hospitalizaciones por IC en pacientes con TRC.....	91
<b>Tabla 9:</b>	Características de la ecocardiografía basal .....	93
<b>Tabla 10.</b>	Cambios ecocardiográficos en el seguimiento .....	93
<b>Tabla 11.</b>	Eventos cardiovasculares en función del remodelado ventricular.....	98
<b>Tabla 12:</b>	Factores que influyen en el cambio de la FEVI a lo largo del tiempo.....	100
<b>Tabla 13.</b>	Eventos Cardiovasculares según cambio en el VTSVI. ....	100
<b>Tabla 14.</b>	Factores que influyen en el cambio del VTSVI a lo largo del tiempo .....	107
<b>Tabla 15.</b>	Eventos clínicos según la respuesta ecocardiográfica a la TRC.....	111
<b>Tabla 16:</b>	Modelo de predicción dinámica para supervivencia .....	112
<b>Tabla 17:</b>	Valores de AUC para el modelo de predicción dinámica.....	114





## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b>	Curso evolutivo de la insuficiencia cardiaca a lo largo del tiempo.....	28
<b>Figura 2.</b>	Imagen de angiografía oclusiva de seno coronario de nuestro centro.....	34
<b>Figura 3.</b>	Representación del efecto de la estimulación convencional y la estimulación multipunto de la TRC:.....	35
<b>Figura 4.</b>	Métodos de optimización de los intervalos de estimulación AV y VV.....	36
<b>Figura 5.</b>	Radiografía de tórax después del implante de dispositivo de DAI - TRC de nuestro centro.....	37
<b>Figura 6.</b>	Algoritmo de tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática y FEVI reducida.....	37
<b>Figura 7:</b>	Representación de los cambios del flujo mitral (ondas E y A) vistos mediante ecocardiografía durante optimización del intervalo AV (A), prolongación del intervalo AV (B), y acortamiento del intervalo AV (C).....	72
<b>Figura 8.</b>	Correlación de variables categóricas (Test Cramer).....	74
<b>Figura 9.</b>	Correlación de variables continuas ( f de Cohen).....	74
<b>Figura 10.</b>	Correlación entre variables continuas (índice de correlación de Pearson).....	75
<b>Figura 11.</b>	Diagrama de barras con los cambios de la NYHA en el seguimiento según la NYHA basal.....	81
<b>Figura 12.</b>	Supervivencia acumulado en función de la presencia o no de BRIHH en el ECG basal.....	82
<b>Figura 13.</b>	Riesgo de mortalidad en función de la duración de la duración del QRS basal....	83
<b>Figura 14.</b>	Supervivencia acumulado en relación a la presencia de FA permanente en el momento del implante.....	83

<b>Figura 15.</b> Supervivencia acumulado en relación a la presencia y momento de aparición de FA .....	84
<b>Figura 16.</b> Hospitalización por IC en relación a la presencia y momento de aparición de FA (p log Rank = 0.025) .....	85
<b>Figura 17.</b> Supervivencia acumulada según el tratamiento con Beta-bloqueantes (p log Rank = 0.081).....	86
<b>Figura 18.</b> Supervivencia acumulada según el tratamiento con IECA/ARA- II .....	86
<b>Figura 19.</b> Supervivencia acumulada según el tratamiento con antialdosterónicos .....	87
<b>Figura 20.</b> Supervivencia acumulada según el tratamiento con digoxina .....	87
<b>Figura 21.</b> Supervivencia acumulada de los pacientes sometidos a TRC a lo largo del seguimiento según el método de Kaplan Meier .....	89
<b>Figura 22.</b> Curva ROC para todas las causas de mortalidad al año (negro), a los 5 años (rojo) y a los 10 años (verde) por el modelo de riesgos proporcionales .....	90
<b>Figura 23.</b> Supervivencia acumulada libre de hospitalizaciones por IC en los pacientes sometidos a TRC a lo largo del seguimiento según el método de Kaplan Meier (las líneas rojas indican 1 año, 5 años y 10 años) .....	91
<b>Figura 24.</b> Curva ROC para hospitalizaciones por IC al año (negro), a los 5 años (rojo) y a los 10 años (verde) por el modelo de riesgos proporcionales. ....	92
<b>Figura 25.</b> Patrones de la evolución de la FEVI en función del tiempo. ....	94
<b>Figura 26.</b> Evolución de la FEVI desde basal hasta el final del seguimiento. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.....	95
<b>Figura 27.</b> Evolución de la FEVI en función del tiempo en ambos sexos. Tiempo: tiempo de seguimiento (años) .....	95
<b>Figura 28.</b> Evolución de la FEVI en función de la etiología y el tiempo de seguimiento (desde basal hasta el final de seguimiento). ....	96
<b>Figura 29.</b> Evolución de la FEVI en función de la presencia o no de BRIHH previo y el tiempo de seguimiento (desde basal hasta el final de seguimiento).....	96

<b>Figura 30.</b> Evolución de la FEVI en función de la localización del electrodo de VI en vena anterior, posterior o lateral del seno coronario (desde basal hasta el final de seguimiento).....	97
<b>Figura 31.</b> Evolución de la FEVI en función de la clase funcional NYHA (desde basal hasta el final de seguimiento). .....	98
<b>Figura 32.</b> Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función de porcentaje de cambio de la FEVI .....	99
<b>Figura 33.</b> Evolución de la FEVI a lo largo del tiempo ajustado por el efecto de potenciales variables confusoras: edad, sexo, etiología, NYHA basal, ritmo implante, morfología y duración de QRS basal, localización del electrodo de VI.....	99
<b>Figura 34.</b> Patrones de la evolución del VTSVI en función del tiempo. ....	101
<b>Figura 35.</b> Evolución del VTSVI desde basal hasta el final del seguimiento VTSVI: volumen telesistólico ventricular izquierdo.....	102
<b>Figura 36.</b> Evolución del VTSVI en función del tiempo en ambos sexos .....	103
<b>Figura 37.</b> Evolución del VTSVI en función del tiempo en etiología isquémica y no isquémica .....	103
<b>Figura 39.</b> Evolución del VTSVI en función del tiempo en presencia de BRIHH previo o no .....	104
<b>Figura 39.</b> Evolución del VTSVI en función del tiempo según la clase funcional NYHA ..	104
<b>Figura 40.</b> Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función de porcentaje de cambio del VTSVI .....	105
<b>Figura 41.</b> Evolución del VTSVI a lo largo del tiempo ajustado por el efecto de potenciales variables confusoras: edad, sexo, etiología, NYHA basal, ritmo implante, anchura y morfología del QRS, localización de electrodo de VI en el seno coronario .....	106
<b>Figura 42.</b> Patrones de la evolución del diámetro de AI en función del tiempo. ....	107
<b>Figura 43.</b> Evolución del diámetro de la AI desde basal al final del seguimiento. ....	108
<b>Figura 44.</b> Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en ambos sexos.....	109

<b>Figura 45.</b> Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en la etiología isquémica y etiología no isquémica de la IC.....	109
<b>Figura 46.</b> Evolución del diámetro de la AI en función del tiempo en presencia de BRIHH o no BRIHH .....	110
<b>Figura 47.</b> Logaritmo natural del riesgo relativo de mortalidad en función del porcentaje de cambio del diámetro de la AI .....	110
<b>Figura 48.</b> Joint model para el paciente ejemplo A .....	112
<b>Figura 49.</b> Joint model para el paciente ejemplo B .....	113
<b>Figura 50.</b> Curva ROC para mortalidad según el modelo de predicción dinámica a 2, 4, 5, 9 y 12 años en el <i>paciente ejemplo A</i> .....	114
<b>Figura 51.</b> Curva ROC para mortalidad según el modelo de predicción dinámica a 2, 4, 5, 9 y 12 años en el <i>paciente ejemplo B</i> .....	114