
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA POSITIVA O NULA A LA
TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN PACIENTES DEL CENTRO
MÉDICO ISSEMYM”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y
MUNICIPIOS**

CENTRO MEDICO ISSEMyM TOLUCA

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN LA
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

M.C. ARACELI VILLANUEVA BALANDRÁN

DIRECTOR DE TESIS

ME. EN CARDIOLOGÍA. MARCO ANTONIO HERNÁNDEZ MERCADO

REVISORES:

ME. EN CARDIOLOGÍA. JUAN CARLOS ALONSO MERCADO.

ME. EN CARDIOLOGÍA. MIGUEL ANGEL NEGRETE RIVERA.

ME. EN CARDIOLOGÍA. JESÚS ANTONIO REYES CORONA.

ME. EN CARDIOLOGÍA. YOLANDA FLORES CÁNOVAS.

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

**“FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA POSITIVA O NULA A LA
TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN PACIENTES DEL CENTRO
MÉDICO ISSEMYM”**

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Marco teórico.....	3
3. Planteamiento del problema.....	37
4. Justificación.....	39
5. Hipótesis.....	40
6. Objetivos.....	41
7. Material y método.....	42
8. Diseño del análisis.....	46
9. Implicaciones éticas.....	47
10. Organización.....	47
11. Recursos.....	47
12. Resultados.....	48
13. Discusión.....	59
14. Conclusiones.....	61
15. Recomendaciones para la sede.....	62
16. Anexo I.....	63
17. Anexo II.....	67
18. Bibliografía.....	69

RESUMEN

Este estudio consistió en revisar las características clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de los pacientes a los que se les aplicó terapia de resincronización cardíaca en el Centro Médico ISSEMYM entre el 1° Junio del año 2003 y el 1° de Junio del 2019. Se buscó la asociación entre estos factores y la respuesta o no-respuesta a la terapia de resincronización cardíaca a un año.

Tomamos la definición de Respondedor que usa HU YR, et al. (72), que define a un paciente como respondedor si aumentó su FEVI $42.5\% \pm 10.4\%$ (32.1%- 52.9%).

Se analizó una muestra de 24 pacientes, y encontramos varios factores que se asocian a respuesta a la TRC, como el género femenino, la longitud del QRS previa mayor a 150 mm y el bloqueo de rama izquierda preexistente. Identificamos además dos variables importantes que se han descrito en estudios recientes (72) como predictores de no-respuesta, el patrón mellado del QRS y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mayor a 77 mm. Aunque encontramos que la mayoría de los pacientes que tenían una o ambas características tenían mayor probabilidad de no responder a la TRC, únicamente el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mayor a 77 mm fue estadísticamente significativo.

Con estos resultados esperamos que en nuestra sede se tomen en cuenta estos dos factores predictores de no-respuesta a la TRC al momento de seleccionar candidatos a la misma, especialmente en pacientes en los que la indicación de colocarla no es clase I; y de esta manera evitarle a los pacientes que probablemente no respondan los efectos adversos de un procedimiento riesgoso, además de evitarle un gasto innecesario a la institución.

ABSTRACT

This study consisted of reviewing the clinical, electrocardiographic and echocardiographic features of the patients who received cardiac resynchronization therapy at ISSEMYM medical center between June 1st 2003 and June 1st 2019. We looked for association between this features and the response or nonresponse to CRT in a year.

We used the definition of Responder used by HU YR, et al. (72), wich defines a patient as responder if he increased his left ventricle ejection fraction by $42.5\% \pm 10.4\%$ (32.1%-52.9%).

We analyzed a sample of 24 patients and found various factors associated to response to CRT, like female gender, previous QRS length over 150 mm and left bundle branch block. We identified two important variables that have been described in recent studies (72) as nonresponse predictors, notched QRS and the end-diastolic left ventricle diameter over 77 mm. Although we found that most of the patients with one or both variables present were more likely to be nonresponders to CRT, only the end-diastolic diameter over 77 mm was statistically significant.

With this results we hope that our hospital takes into account this two variables as predictors of nonresponse to CRT when selecting candidates to it, especially patients with indication for CRT lower than class I; thus avoiding the side effects of a risky procedure for a patient who is more likely to not respond, and avoid an unnecessary expense for the institution.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un enfermedad costosa y letal con alta prevalencia a nivel mundial. Es responsable del 1-2% del gasto en salud en países desarrollados. Es una condición crónica en la que las demandas metabólicas del organismo no son adecuadamente satisfechas debido a compromiso de la función cardiaca. Las causas más comunes son cardiopatía isquémica, cardiomiopatías genéticas, incluyendo cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada, hipertensión, toxinas incluyendo alcohol y fármacos (ej: quimioterapia). Sin embargo, cualquier enfermedad que afecta al corazón puede, en sus etapas avanzadas, conducir a insuficiencia cardiaca. Esta se puede subdividir en: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y falla cardiaca con fracción de eyección preservada (1).

La falla cardiaca es una enfermedad que afecta predominantemente a adultos mayores, con una mediana de edad de presentación de 78 años (2). A pesar de los avances tecnológicos, la falla cardiaca continúa siendo una condición con mal pronóstico. La tasa de supervivencia a 5 años para todos los pacientes con IC es inferior al 50% (3). El estudio EuroHeart HF II, que representa 24 países europeos, reporta una mortalidad de 6.6% y en Estados Unidos el registro OPTIMIZE HF reporta una mortalidad del 4% (4,5). La terapia de resincronización cardiaca (TRC) ha probado, a través de ensayos clínicos randomizados, ser eficaz para mejorar los síntomas y la mortalidad en poblaciones selectas con falla cardiaca avanzada (6). Algunos pacientes muestran una mejoría marcada de los síntomas, además de cambios estructurales, por ejemplo reversión del remodelado cardiaco (7). El efecto de la TRC sin embargo puede ser impredecible en otros pacientes. Un mejor entendimiento del período post implantación ayudaría a asegurar un funcionamiento óptimo del dispositivo, lo cual se traduciría en mejoría clínica, mejor calidad de vida y reducción en el costo de las hospitalizaciones.

1.2 Definición de insuficiencia o falla cardiaca

La guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define insuficiencia ó falla cardiaca como un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés (8).

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardiacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son

precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. La identificación de una causa cardíaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de la IC.

Normalmente, las miocardiopatías (isquémica, hipertrófica o infiltrativas) son la causa de la disfunción ventricular sistólica o diastólica. No obstante, las anomalías de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardíaco y conducción también pueden causar IC (y a menudo hay más de una anomalía). Identificar el problema cardíaco subyacente también es crucial por razones terapéuticas, ya que cada enfermedad concreta determina el tratamiento específico que se debe emplear (p. ej., reparación o reemplazo valvular en caso de valvulopatías, tratamiento farmacológico específico para la IC-FEr, reducción de la frecuencia cardíaca en la taquimiocardiopatía, etc.) (8).

1.3 Epidemiología

La insuficiencia cardíaca ha sido definida como una pandemia global, ya que afecta a alrededor de 26 millones de personas en el mundo. La prevalencia de la IC depende de la definición que se use, pero se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad. Entre los mayores de 65 años atendidos por disnea durante el ejercicio, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida [fundamentalmente IC con fracción de eyección conservada (IC-FEc)]. El riesgo de IC a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres. Los pacientes con IC-FEc varían del 22 al 73%, dependiendo de la definición aplicada, el contexto clínico (atención primaria, consulta hospitalaria, hospital), la edad y el sexo de la población estudiada, infarto de miocardio previo y año de publicación (8).

En 2012 fue la causa de un gasto en salud de aproximadamente 31 billones de dólares, equivalente a más del 10% del presupuesto total para enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos (9). Un estudio reciente reportó una prevalencia de IC de 1.44% en Italia, la cual aumenta con el envejecimiento de la población (10). En América del sur la prevalencia de IC es 1% y en Australia va del 1% al 2%, similar a países occidentales (11,12).

1.4 Diagnóstico

La IC es un síndrome caracterizado por una colección de síntomas que pueden incluir fatiga, disnea, intolerancia al ejercicio, anorexia y retención de líquidos. En ciertos pacientes, particularmente en adultos mayores, se puede presentar de forma más insidiosa con deterioro cognitivo, delirium, anorexia, caquexia, insomnio o malestar general. Las guías de NICE (National Institute for health and care excellence) y ESC sugieren que los pacientes con sospecha de IC deben ser valorados por un médico especialista con experiencia en la patología (8,13). Inicialmente se deberá realizar una historia clínica completa, examen físico,

electrocardiograma, radiografía de tórax y medición de péptido natriurético. Como parte del protocolo inicial el paciente debería tener algún estudio de imagen cardiaca para obtener información detallada de la estructura y función cardiaca. La modalidad de imagen cardiaca más utilizada es la ecocardiografía transtorácica. La respuesta clínica al tratamiento ya no forma parte de la definición de falla cardiaca (8).

1.5 Etiología

Las causas más comunes de falla cardiaca en el mundo occidental son la cardiopatía isquémica y la hipertensión. Sin embargo, hay otras patologías que pueden producir disfunción ventricular izquierda, las cuales se enlistan en la tabla 1.1.

1.6 Terminología

1.6.1 Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, en rango medio y reducida.

La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o IC con FE conservada (IC-FEc) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como $< 40\%$) o IC-FEr (tabla 1.2). Los pacientes con FEVI en la banda del 40-49% representan una “zona gris”, que ahora definimos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm) (tabla 1.2).

1.6.2 Terminología relativa a la evolución temporal de la insuficiencia cardiaca

El término IC se utiliza para describir el síndrome sintomático, evaluado según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), aunque un paciente puede volverse asintomático por el tratamiento. Así mismo un paciente que nunca ha mostrado los síntomas o signos típicos de IC y tiene la FEVI reducida se describe como un paciente con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) asintomática. De los pacientes que han tenido IC por algún tiempo, se dice normalmente que padecen “IC crónica”. Un paciente en tratamiento con síntomas y signos que no han cambiado durante 1 mes se describe como un paciente “estable”. Si la IC estable crónica se deteriora, se puede describir al paciente como “descompensado”; esto puede suceder lenta o repentinamente, suele ser necesario hospitalizar al paciente y es un acontecimiento de considerable importancia pronóstica (8).

La IC de nueva aparición (de novo) puede presentarse aguda, por ejemplo, como consecuencia de un infarto agudo de miocardio (IAM), o subaguda, por ejemplo, en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD), que frecuentemente tienen síntomas durante semanas o meses antes de que se confirme el diagnóstico. Aunque los síntomas y signos de IC desaparezcan, la disfunción cardiaca subyacente puede permanecer y los pacientes seguirían en riesgo de descompensación recurrente (8).

1.6.3 Terminología relativa a la gravedad de los síntomas

La clasificación funcional de la NYHA (tabla 1.3 del anexo) se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. Sin embargo, la gravedad de los síntomas no se correlaciona bien con muchos de los parámetros de la función del VI; aunque hay una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas leves pueden tener mayor riesgo de hospitalización y muerte (14,15).

En ocasiones se emplea el término “IC avanzada” para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardiaca grave (8). La clasificación de la ACC/AHA (American College of cardiology/ American Heart Association) describe las fases de desarrollo de la IC según los cambios estructurales y los síntomas (tabla 1.4 del anexo). La clasificación Killip y Kimball (tabla 1.5 del Anexo) se puede utilizar para describir la gravedad de la enfermedad en un contexto clínico agudo después de un infarto de miocardio.

1.7 Pruebas iniciales básicas: péptidos natriuréticos, electrocardiograma y ecocardiografía

1.7.1 Péptidos natriuréticos

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN) puede emplearse como prueba diagnóstica inicial, especialmente en un contexto no agudo cuando no se dispone inmediatamente de ecocardiografía. La elevación de PN ayuda a establecer un diagnóstico inicial de trabajo para identificar a los pacientes que requieren pruebas cardiacas adicionales; los pacientes con concentraciones inferiores al valor de corte para excluir una disfunción cardiaca importante no requieren ecocardiografía. Los pacientes con concentraciones plasmáticas de PN normales probablemente no tengan IC. El límite superior de lo normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-pro-BNP) es de 125 pg/ml; en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml y región media del propéptido natriurético auricular de tipo A [MR-proANP] < 120 pmol/l). Los valores diagnósticos se aplican igualmente a la IC-FEr y la IC-FEc; como media, los valores son más bajos en la IC-FEc que en la IC-FEr^{54,55}. En los umbrales mencionados, los valores predictivos negativos son muy similares y altos (0,94-0,98), tanto en agudos como en no agudos, pero los valores predictivos positivos son más bajos en no agudos (0,44-0,57) y en agudos (0,66-0,67)^{54,56-61}. Por lo tanto, el uso de PN se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico (8).

1.7.2 Electrocardiograma

Un electrocardiograma (ECG) anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC, pero esta prueba tiene una especificidad baja. Algunas anomalías en el ECG

dan información sobre la etiología (p. ej., infarto de miocardio) y algunos hallazgos electrocardiográficos pueden proporcionar indicaciones para el tratamiento (p. ej., anticoagulación para la FA, marcapasos para la bradicardia, TRC en caso del complejo QRS). La IC es poco probable en pacientes con un ECG completamente normal (sensibilidad del 89%). Por lo tanto, se recomienda el uso sistemático del ECG fundamentalmente para descartar el diagnóstico de IC (8).

1.7.3 Ecocardiograma

La ecocardiografía es la prueba más útil y disponible para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC. Esta técnica proporciona información inmediata sobre el volumen de las cámaras, la función sistólica y diastólica del VI, el grosor de la pared, la función valvular y la hipertensión pulmonar. Esta información es crucial para establecer el diagnóstico y determinar el tratamiento más adecuado (8).

1.7.4 Evaluación de la función sistólica ventricular izquierda

El método recomendado para medir la FEVI es el método **Simpson biplano modificado**. El volumen telediastólico ventricular izquierdo y el volumen telesistólico ventricular izquierdo se obtienen con proyecciones apicales de 4 o 2 cámaras. Este método depende de un rastreo preciso del borde endocárdico. En caso de una imagen de mala calidad, se recomienda usar un medio de contraste para mejorar la delineación de los bordes endocárdicos (16). La identificación de anomalías en la movilidad regional de la pared puede ser particularmente importante en pacientes con sospecha de EAC (enfermedad arterial coronaria) o miocarditis.

No se recomienda el uso de los métodos de Teichholz y Quiñones para calcular la FEVI a partir de dimensiones lineales, además de medir el acortamiento fraccional, porque pueden ser inexactos, especialmente en pacientes con disfunción regional o remodelado del VI. La ecocardiografía tridimensional de calidad adecuada mejora la cuantificación de los volúmenes del VI y el cálculo de la FEVI y es la técnica más precisa, comparada con la RMC (resonancia magnética cardiaca) (17).

Las técnicas Doppler permiten calcular variables hemodinámicas, como el índice de volumen latido y el gasto cardiaco, basadas en la integral velocidad tiempo en el área del tracto de salida del VI. En los últimos años, se ha demostrado la reproducibilidad y viabilidad en la práctica clínica de los parámetros de Doppler tisular (onda S) y las técnicas de imagen de deformación (strain y strain rate), especialmente para detectar pequeñas anomalías de la función sistólica en fases preclínicas; no obstante, las mediciones pueden variar según el fabricante y la versión del software (18).

1.7.5 Evaluación de la función diastólica ventricular izquierda

Se considera que la disfunción diastólica del VI es la anomalía fisiopatológica subyacente en la IC-FEc, y quizá también en la IC-FEm, y por esa razón identificarla es muy importante para el diagnóstico. Aunque la ecocardiografía es actualmente

la única técnica de imagen que permite el diagnóstico de disfunción diastólica, no hay ningún parámetro ecocardiográfico que por sí solo tenga suficiente precisión para diagnosticar disfunción diastólica del VI. Por lo tanto, se recomienda un examen ecocardiográfico exhaustivo que incorpore los datos de Doppler y los datos bidimensionales más relevantes (8).

1.7.6 Evaluación de la función ventricular derecha y la presión arterial pulmonar

Un elemento obligatorio del examen ecocardiográfico es la evaluación de la estructura y la función del ventrículo derecho (VD), que incluya las dimensiones del VD y de la aurícula derecha, una estimación de la función sistólica del VD y la presión arterial (PA) pulmonar. Entre los parámetros que determinan la función sistólica del VD, las siguientes mediciones tienen una importancia especial: la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (una TAPSE anormal < 17 mm indica disfunción sistólica del VD) y la velocidad sistólica del anillo tricuspídeo lateral derivada de Doppler tisular (velocidad $s < 9,5$ cm/s indica disfunción sistólica del VD) (16,19).

La PA pulmonar sistólica se deriva del registro óptimo de la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea del gradiente sistólico tricuspídeo, junto con la estimación de la presión de la aurícula derecha según el tamaño de la vena cava inferior y su colapso relacionado con la respiración (20). Hay que determinar el tamaño del VD mediante ecocardiografía bidimensional convencional, usando múltiples ventanas acústicas, y el informe debe incluir parámetros cualitativos y cuantitativos.

En servicios con experiencia en ecocardiografía tridimensional, se recomienda la medición tridimensional de los volúmenes del VD, siempre que estos datos tengan importancia clínica (17). La ecocardiografía tridimensional con la técnica de speckle tracking es un método cuantitativo adicional para evaluar la función del VD en centros especializados (21).

1.7.7 Ecocardiografía transesofágica

La ecocardiografía transesofágica (ETE) no es necesaria en la evaluación diagnóstica habitual de la IC; sin embargo, puede ser útil en algunos contextos clínicos para pacientes con enfermedad valvular, sospecha de disección aórtica, sospecha de endocarditis o cardiopatía congénita, y para descartar la presencia de trombos intracavitarios en pacientes con FA que requieren cardioversión. Cuando el grado de enfermedad de las válvulas mitral o aórtica determinado por ETT (ecocardiografía transtorácica) no se corresponda con los síntomas del paciente, es preciso realizar un examen con ETE (8).

1.7.8. Ecocardiografía de estrés

Se puede emplear la ecocardiografía de estrés mediante ejercicio o fármacos para identificar isquemia inducible o viabilidad miocárdica, y en algunos contextos clínicos en pacientes con enfermedad valvular (p. ej., regurgitación mitral dinámica, estenosis aórtica con flujo bajo y gradiente bajo) (22). Se ha señalado que la ecocardiografía de estrés puede detectar la disfunción diastólica durante la exposición al ejercicio de pacientes con disnea de esfuerzo, FEVI conservada y parámetros diastólicos en reposo no concluyentes (23).

1.7.9 Resonancia magnética cardiaca

Se considera que la RMC es la técnica con mayor precisión para medir volúmenes, masa y FE de los ventrículos izquierdo y derecho. Es la mejor alternativa de imagen cardiaca para pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos (especialmente para estudiar el corazón derecho) y es el método de elección para pacientes con enfermedad cardiaca congénita compleja (24).

La RMC es la técnica de imagen preferida para evaluar la fibrosis miocárdica mediante realce tardío de gadolinio y mapeo de T1, y puede ser útil para establecer la etiología de la IC (25). Por ejemplo, la RMC con realce tardío de gadolinio permite diferenciar el origen isquémico o no isquémico de la IC y visualizar la fibrosis miocárdica o el tejido cicatricial. Además, la RMC permite caracterizar el tejido miocárdico de la miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Chagas, miocardiopatía de Fabry y hemocromatosis (25,26).

La RMC también puede emplearse para la evaluación de la isquemia miocárdica y la viabilidad en pacientes con IC y EAC (considerados aptos para revascularización coronaria). Sin embargo, los datos de ECDA no han demostrado que la viabilidad evaluada por RMC u otros medios permita identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización (27).

1.7.10 Tomografía computarizada por emisión de fotón único y ventriculografía con radionucleótidos

La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) puede ser útil para la valoración de la isquemia y la viabilidad miocárdica. La SPECT pulsada puede ofrecer información sobre los volúmenes y la función ventricular, pero expone al paciente a radiación isotópica. La gammagrafía con ácido propano 1,2 dicarboxínico 3,3 difosfeno (DPD) puede ser útil para la detección de la amiloidosis cardiaca por transtiretina (28).

1.7.11 Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET), sola o combinada con TC, puede ser útil para valorar la isquemia y la viabilidad, pero los trazadores de flujo (amoníaco marcado con ¹³N o agua marcada con ¹⁵O) requieren el uso de un ciclotrón (29).

El rubidio es un trazador alternativo para las pruebas de isquemia con PET, que pueden realizarse en el centro a un coste relativamente bajo. Las limitaciones de esta técnica son la escasa disponibilidad, la exposición a la radiación y los costos.

1.7.12 Angiografía coronaria

Las indicaciones de la angiografía coronaria para pacientes con IC son las mismas que las recomendadas en otras guías de la ESC (30). La angiografía coronaria está recomendada para pacientes con IC que sufren angina de pecho refractaria a tratamiento médico, siempre que el paciente sea candidato a revascularización coronaria. La angiografía coronaria también se recomienda para pacientes con historia de arritmia ventricular sintomática o parada cardíaca abortada.

La angiografía coronaria se debe considerar para pacientes con IC y una probabilidad pre-test intermedia-alta de EAC y la presencia de isquemia en una prueba de estrés no invasiva para establecer la etiología de la isquemia y la gravedad de la EAC.

1.7.13 Tomografía computarizada cardíaca

El uso principal de la TC en pacientes con IC es la visualización no invasiva de la anatomía coronaria de los pacientes con IC y una probabilidad pre-test baja-intermedia de EAC o pacientes con resultados ambiguos en la prueba de estrés no invasiva para excluir el diagnóstico de EAC, siempre que no haya contraindicaciones relativas. No obstante, esta prueba solo se debe realizar cuando su resultado pueda afectar a las decisiones terapéuticas (8).

1.8 Diagnóstico de falla cardíaca con fracción de eyección preservada

El diagnóstico de la IC-FEc, especialmente en el típico paciente mayor con comorbilidades y sin signos obvios de sobrecarga central de fluidos, es laborioso y, además, se carece de un método estándar validado. Para mejorar la especificidad del diagnóstico de IC-FEc, el diagnóstico clínico tiene que apoyarse en mediciones objetivas de disfunción cardíaca en reposo o durante el ejercicio. El diagnóstico de IC-FEc requiere las siguientes condiciones (8):

- Presencia de síntomas o signos de IC.
- Fracción de eyección conservada (definida como FEVI \geq 50% o del 40-49% para la IC-FEm).
- Altas concentraciones de PN (BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml).
- Datos objetivos de otras alteraciones cardíacas funcionales o estructurales subyacentes.
- En caso de incertidumbre, podría ser necesario realizar una prueba de estrés o determinar de manera invasiva un aumento de las presiones de llenado del VI para confirmar el diagnóstico.

El valor de corte del 50% para el diagnóstico de la IC-FEc es arbitrario; en estudios

clínicos, se clasifica a los pacientes con FEVI entre el 40 y el 49% como con IC-FEc (31). En la guía de la ESC del 2016 sobre diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda y crónica se define la IC-FEc cuando la FEVI es $\geq 50\%$ y se considera a los pacientes con FEVI del 40 al 49% en una “zona gris” que podría denominarse IC-FEm (insuficiencia cardiaca de fracción de eyección intermedia).

Los signos y síntomas clínicos son similares para la IC-FEr, la IC-FEm y la IC-FEc. Las características demográficas y las comorbilidades típicas se resumen en la tabla 1.2 del anexo. El ECG en reposo podría revelar anomalías como FA, hipertrofia del VI y alteraciones de repolarización. Un ECG normal o unas concentraciones plasmáticas de BNP < 35 pg/ml o de NT-proBNP < 125 pg/ml hacen que el diagnóstico de la IC-FEc, la IC-FEm y la IC-FEr sea poco probable (8).

El siguiente paso consiste en realizar pruebas diagnósticas adicionales si se han observado indicios de IC-FEc/IC-FEm y demostrar objetivamente la presencia de alteraciones cardíacas estructurales o funcionales como la causa subyacente a la presentación clínica. Por ecocardiografía as alteraciones estructurales más importantes son un índice del volumen auricular izquierdo > 34 ml/m² o un índice de masa del ventrículo izquierdo ≥ 115 g/m² (varones) o ≥ 95 g/m² (mujeres) (32,33). Las alteraciones funcionales más importantes son una E/e ≥ 13 y una velocidad tisular diastólica temprana (e') media de la pared septal y lateral < 9 cm/s (8,33). Otras mediciones derivadas indirectamente de la ecocardiografía son el strain longitudinal y la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT).

1.9 Fisiopatología de la falla cardiaca

El sistema cardiovascular es responsable de aportar oxígeno a través de la circulación tanto en esfuerzo como en reposo. Por lo tanto, tiene que haber una adaptación fisiológica y esta respuesta se puede ver comprometida en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. La falla cardiaca es un síndrome fisiopatológicamente complejo caracterizado por disfunción cardiaca seguida por alteraciones sistémicas. La fisiopatología se puede considerar a nivel macroscópico, celular y sub-celular, incluyendo su efecto en las vías de señalización y expresión de proteínas.

1.9.1 Cambios macroscópicos en la falla cardiaca

La característica distintiva de la falla cardiaca avanzada es la dilatación marcada de las aurículas y los ventrículos. Este fenómeno se observa como la etapa final de múltiples etiologías. Las cavidades cardíacas alteran sus dimensiones y forma en respuesta a insulto agudo, ej: IAM, o a condiciones crónicas como enfermedades valvulares. Estos cambios son inducidos por cambios en la carga hemodinámica e incremento del estrés parietal (34).

La etapa final de este proceso macroscópicamente es una forma esférica dilatada con dimensiones cardíacas aumentadas de tamaño. El ventrículo izquierdo dilatado y redondeado se asocia a disfunción sistólica y diastólica severas, disminución del

gasto cardiaco en reposo y en esfuerzo y dilatación anular progresiva que resulta en insuficiencia atrioventricular marcada. Puede coexistir con alteraciones de la conducción como bloqueo de rama. El infarto miocárdico agudo puede resultar en daño localizado, que lleva a disfunción macroscópica de forma regional, la cual puede convertirse en permanente debido a cicatrización miocárdica o fibrosis.

Las técnicas modernas de imagen cardíaca incluyen ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada y medicina nuclear. Con estos métodos es posible documentar dichos cambios y su progresión en los pacientes con IC. La respuesta al tratamiento también se puede seguir con estas técnicas de imagen (8).

Uno de los mecanismos implicados es la respuesta al aumento de la presión intracardiaca. La sobrecarga de presión crónica induce hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Inicialmente la función sistólica estará preservada, con anomalías visibles de la relajación y diástole. A medida que la miopatía progresa, la función sistólica disminuye, con dilatación progresiva y adelgazamiento de las paredes ventriculares. De forma similar al fenotipo de la cardiomiopatía dilatada (3).

1.9.2 Cardiomiocito

Inicialmente se creía que los cardiomiocitos eran células cardíacas completamente diferenciadas e incapaces de realizar división celular. Actualmente hay evidencia creciente de que esto podría no ser correcto y algunos miocitos realizan división celular, pero es poco común (35). Aún se desconoce si se trata de un grupo de células presentes desde el nacimiento o si se dividen de un pool circulante de células madre, que se transforman en miocitos ante estímulos específicos.

La posible opción terapéutica de regeneración con células madre se ha investigado previamente. En un meta análisis publicado en 2012 se revisó la literatura respecto a células madre y su papel en la regeneración miocárdica (35). Se revisaron treinta y tres ensayos randomizados y se analizaron datos de 1765 pacientes y se encontró que las células madre parecen tener algún efecto en el remodelado reverso del ventrículo izquierdo, el cual se mantuvo a largo plazo. Sin embargo, los autores notaron un alto grado de heterogeneidad entre los estudios, lo cual dificultó la comparación de datos.

Los cardiomiocitos pueden presentar cambios estructurales en sus diámetros longitudinal y transversal. El cambio en la apariencia se relaciona con la exposición del miocito al estímulo. El cambio longitudinal se observa más frecuentemente en la cardiomiopatía dilatada. La expresión genética alterada afecta tanto al citoesqueleto como a las proteínas contráctiles. Sin embargo, el alargamiento del miocito no explica por sí solo el cambio macroscópico en el ventrículo y el tamaño de las cavidades cardíacas. Puede haber inserción de los miocitos entre fibras musculares que se encuentran posicionadas de forma normal.

La hipertrofia de los cardiomiocitos se observa en condiciones con sobrecarga de

presión como hipertensión o estenosis aórtica. El cambio longitudinal en el miocito es mínimo con hipertrofia celular compensadora. Se pueden presentar cambios sub nucleares, con alteración de las vías de señalización intracelular y de los factores de transcripción. Las uniones Gap son el vínculo entre los miocitos individuales y representan una serie de canales transmembrana que permiten comunicación eléctrica. Las proteínas que constituyen una unión Gap son la conexinas. Se han observado alteraciones en las conexinas de pacientes con falla cardíaca (36).

La conexina-43 es la principal conexina en corazones humanos sanos, pero su expresión en pacientes con falla cardíaca se encuentra disminuida. Esto podría desencadenar el desarreglo eléctrico con tendencia potencial a generar arritmias.

La apoptosis es el proceso de muerte celular programada. Esto es parte de la fisiología normal y depende de vías de señalización intracelulares. La vía de señalización principal en la apoptosis es la vía de la caspasa (37). Esto lleva eventualmente a fragmentación del contenido nuclear y citoplasmático. La necrosis cardíaca por otro lado, es normalmente inducida por un insulto severo ej. IAM, en el que no hay tiempo para desarrollar hipertrofia compensatoria. De forma crónica las células pueden presentar apoptosis por un proceso activo de incremento del estrés oxidativo. La ruptura de los miocitos produce liberación espontánea del contenido intracelular, que induce una reacción pro-inflamatoria, la cual eventualmente conduce a fibrosis miocárdica.

1.9.3 Fibrosis miocárdica

Los cambios dentro de la matriz extracelular (MEC) constituyen la segunda adaptación miocárdica importante que aparece durante el remodelado cardíaco. La MEC miocárdica consta de una membrana basal, una red de colágeno fibrilar que rodea a los miocitos, proteoglucanos y glucosaminoglucanos y proteínas especializadas, como las matricelulares. Los colágenos fibrilares principales en el corazón son los tipos I y III, con una relación entre ellos de alrededor de 1,3 a 1,9:1. La organización de los tipos fibrilares I y III de colágeno en el corazón asegura la integridad estructural de los miocitos adyacentes y es esencial para mantener la alineación de las miofibrillas dentro del miocito a través de la interacción del colágeno, las integrinas y el citoesqueleto.

La osteopontina (OPN [Eta-1]) es una proteína matricelular expresada en diversos tipos celulares, como los miocitos y los fibroblastos cardíacos y los miofibroblastos. Debido a su localización y a sus propiedades moleculares, es probable que la OPN esté implicada en la comunicación entre la MEC y los miocitos cardíacos, lo que conlleva una función en el remodelado cardíaco después de una sobrecarga hemodinámica. En modelos animales de hipertrofia e insuficiencia cardíacas, y casos de isquemia y en corazones con MCD, la OPN presenta una pronunciada tendencia al aumento. La OPN está elevada en la circulación periférica de pacientes, en relación directa con la gravedad de la IC (3).

Durante el remodelado cardíaco se producen alteraciones importantes en la MEC

como los cambios en la síntesis y degradación del colágeno fibrilar, los cambios en el grado de entrecruzamiento del colágeno y la pérdida de fibras de colágeno que conectan los miocitos cardíacos individuales. Se ha visto que los marcadores del recambio del colágeno aumentan en los pacientes con MCD comparados con sujetos control de una edad parecida. En los pacientes con MCD idiopática o isquémica, se ha observado que la concentración de pro-péptido de colágeno tipo III péptido N-terminal (PIIINP) es un factor independiente predictivo de la mortalidad (38).

Fibroblastos y mastocitos cardíacos

Los fibroblastos cardíacos, que suponen casi el 90% de las células no miocíticas del corazón, son el principal tipo celular responsable de la secreción de la mayoría de los componentes de la MEC en el corazón, como los colágenos I, III y IV, la laminina y la fibronectina. En respuesta a la sobrecarga mecánica y la activación neurohormonal, un subgrupo de fibroblastos sufre una conversión fenotípica en miofibroblastos que se caracterizan por una mayor expresión de actina α del músculo liso y una mayor actividad secretoria.

Estudios recientes han mostrado que los miofibroblastos, responsables de la secreción de colágeno y de la contracción/relineación de las fibras de colágeno recién formadas, proceden de fibroblastos residentes en el tejido activados después de la lesión tisular (39). Los miofibroblastos migran a la zona alrededor del tejido y desempeñan un papel importante en la formación de la cicatriz definitiva. Los miofibroblastos cardíacos pueden regular también el fenotipo de los miocitos cardíacos mediante varias vías de señalización paracrina.

Diversas líneas de evidencia indican que los fibroblastos y miocitos cardíacos liberan proteínas que regulan las células adyacentes (40). Entre las proteínas que se han correlacionado con este proceso hasta el momento cabe citar el factor de crecimiento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), miembros de la familia de la IL-6 y la citocina IL-33. Son también crecientes las evidencias de que los mastocitos, que son células derivadas de la médula ósea que “se alojan” y residen en el miocardio, también intervienen decisivamente en el remodelado de la MEC. Los mastocitos miocárdicos se localizan, sobre todo, alrededor de los vasos sanguíneos y entre los miocitos, donde son capaces de liberar citocinas pro-fibróticas y factores de crecimiento que influyen en el remodelado de la MEC. En estudios experimentales, los mastocitos reclutados en el corazón durante la inflamación eran responsables de la activación de fibroblastos mediada por el TGF- $\beta 1$, la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica del VI (41).

Una de las características histológicas principales de la IC progresiva es el aumento creciente del contenido de colágeno del corazón (fibrosis miocárdica). Los estudios con miocardio humano en insuficiencia han demostrado un aumento cuantitativo de los colágenos de tipo I, III, VI y IV, fibronectina, laminina, y vimentina, y que el cociente entre el colágeno de tipo I/III está reducido en los pacientes con miocardiopatía isquémica. Además, los estudios clínicos muestran que hay una

pérdida progresiva del entrecruzamiento del colágeno en el corazón insuficiente, así como una pérdida de conectividad de la red del colágeno con miocitos individuales, lo que es de esperar que provoque profundas alteraciones en la estructura y función del VI (3).

La acumulación de colágeno puede ocurrir de forma reactiva alrededor de las arterias coronarias intramurales y las arteriolas (fibrosis perivascular) o en el espacio intersticial (fibrosis intersticial), y no exige la muerte del miocito. La acumulación de colágeno también puede producirse como resultado de una cicatrización microscópica que aparece en respuesta a la necrosis del miocito cardíaco. Esta cicatrización o “fibrosis sustitutiva” es una adaptación a la pérdida de parénquima y por tanto es crítica para conservar la integridad estructural del corazón.

Aunque se desconocen todas las moléculas que son responsables de la activación del fibroblasto, muchas de las neurohormonas clásicas (p. ej., angiotensina II, aldosterona) y citocinas (ET, TGF- β , cardiotrofina 1) que se expresan en la IC son suficientes para provocar la activación del fibroblasto. Y de hecho, el uso de inhibidores de la ECA, β -bloqueantes y antagonistas de receptores de la aldosterona se ha asociado a un descenso de la fibrosis miocárdica en modelos experimentales de IC (3).

1.9.4 ARN no codificante

Antes considerados “ruido transcripcional”, los ARN no codificantes pueden ser biomarcadores y dianas terapéuticas en la IC. La porción no codificante del genoma se transcribe activamente, generando miles de ARN no codificantes cortos y largos reguladores capaces de regular las redes génicas. Los ARN no codificantes se clasifican según su longitud. Los ARN no codificantes cortos tienen menos de 200 nucleótidos y comprenden los ARN de interferencia pequeños (ARNip) y los micro-ARN (ARNmi). Los transcritos mayores de 200 nucleótidos se denominan ARN no codificantes largos (ARNncl). Los micro-ARN intervienen en casi todos los procesos celulares. Los ARNncl regulan también los genes y las proteínas, pero mediante mecanismos más diversos y complejos.

Estudios experimentales han mostrado que los micro-ARN ejercen un profundo efecto sobre el remodelado cardíaco. Los micro-ARN son ARN no codificantes que se emparejan con ARNm “diana” específicos y regulan negativamente la expresión, por represión de la traducción o degradación del ARNm (silenciamiento génico). Estudios recientes han sugerido que los micro-ARN contribuyen al remodelado adverso o patológico en modelos experimentales de IC (42).

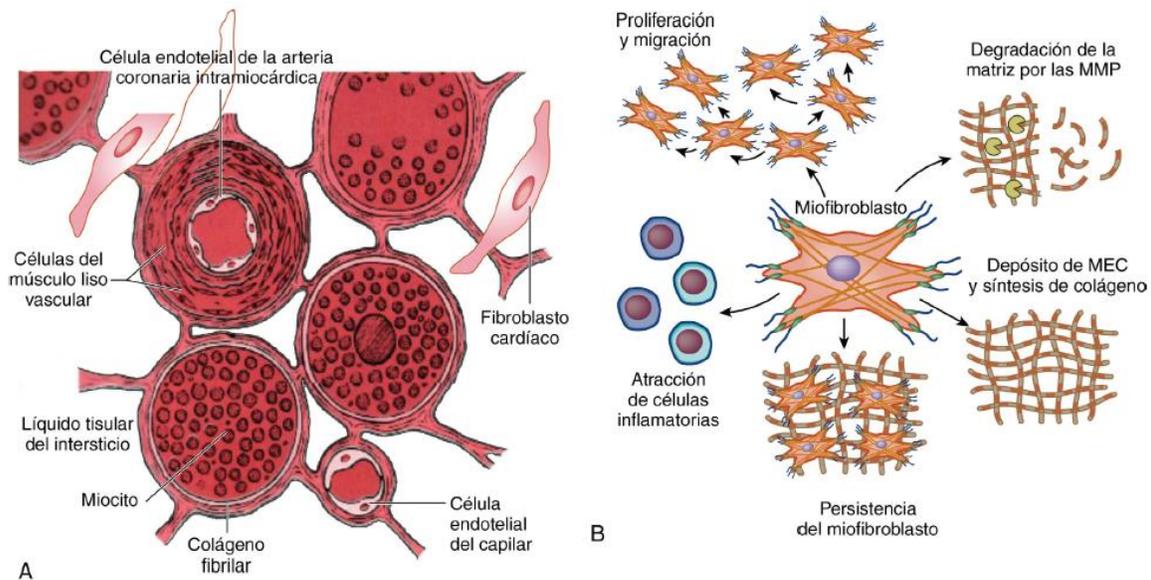


FIGURA 23-11 Matriz extracelular en la insuficiencia cardíaca. **A.** Aunque los miocitos son los principales componentes del corazón en cuanto a masa, son minoritarios en número. Los constituyentes celulares no miocíticos del miocardio comprenden fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales. Los miocitos y los no miocitos están interconectados por un complejo de tejido conjuntivo y matriz extracelular (MEC). Los componentes de la MEC son colágenos, proteoglicanos, glucoproteínas (p. ej., fibronectinas), varios factores de crecimiento peptídico, y proteasas (p. ej., activadores del plasminógeno) y colagenasas (p. ej., MMP). **B.** Interacciones entre fibroblastos, miocitos y MEC. En respuesta a tensiones biomecánicas, los factores de crecimiento peptídico en la MEC y los fibroblastos cardíacos adyacentes liberan un conjunto de factores de crecimiento peptídico que activan las vías de señalización hipertrofica en los miocitos cardíacos. Los miofibroblastos cardíacos activados expresan una concentración elevada de distintos factores proinflamatorios y profibróticos que contribuyen directamente a la infiltración celular inflamatoria y a la proliferación fibroblástica, y segregan cantidades altas de metaloproteinasas de la matriz (MMP) y de otras enzimas degradantes de la MEC que facilitan la migración de fibroblastos y contribuyen al depósito de colágeno y de otras proteínas de la MEC, lo que conduce a la formación de tejido cicatricial. (A, modificado de Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation* 1991;83:1849; B, tomado de Travers JG et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016;118:1021-40. Copyright 2016 American Heart Association.)

Tomado de Braunwald, Tratado de cardiología, edición 11, editorial Elsevier.

1.9 Prevención de la IC manifiesta o de la muerte súbita

Muchos estudios han demostrado que el control de la hipertensión retrasa la manifestación de la IC y algunos de ellos incluso muestran que puede prolongar la vida (43,44). Se ha demostrado que algunas clases de fármacos antihipertensivos (diuréticos, IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II], bloqueadores beta) son efectivos en pacientes con o sin historia de infarto de miocardio, especialmente los ancianos (44). En cuanto al debate sobre los objetivos óptimos de presión arterial para sujetos hipertensos no diabéticos, el reciente estudio SPRINT ha demostrado que tratar la hipertensión con un objetivo más bajo (PAS < 120 mmHg frente a < 140 mmHg) de pacientes hipertensos de edad ≥ 75 años o hipertensos de alto riesgo reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte y hospitalización por IC (43).

Recientemente se ha demostrado que la empaglifozina (un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2) mejora los resultados (como reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por IC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (45). Otros fármacos hipoglucemiantes no han mostrado de modo convincente su capacidad para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares e incluso pueden incrementar el riesgo de IC. La intensificación del tratamiento hipoglucemiante para la reducción de los títulos de glucohemoglobina (HbA1c) con otros fármacos diferentes de empaglifozina no reduce el riesgo de IC.

Aunque no se ha demostrado que dejar de fumar disminuya el riesgo de IC, su asociación epidemiológica con la aparición de enfermedades cardiovasculares indica que esa medida, si se sigue, puede ser beneficiosa. La asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de aparición de IC de novo tiene forma de U, con el menor riesgo asociado al consumo moderado de alcohol (hasta 7 bebidas por semana)(46,47). El mayor consumo de alcohol puede desencadenar miocardiopatía tóxica, y en caso de que la haya, se recomienda la abstinencia absoluta de alcohol.

Se ha observado una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de IC. Un reciente metanálisis encontró que son necesarias mayores dosis de actividad física que las mínimas recomendadas en las guías para obtener reducciones sustanciales del riesgo de IC (48). Se ha demostrado que en individuos de 40 o más años con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular (pero sin disfunción asintomática del VI ni IC manifiesta), la atención guiada por la concentración de BNP, colaborativa entre el médico de atención primaria y el servicio de cardiología, puede reducir las tasas combinadas de disfunción sistólica del VI e IC manifiesta (49).

Las estatinas reducen la tasa de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad; asimismo hay pruebas razonables de que pueden prevenir o retrasar la aparición de IC. No se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico (AAS) u otros fármacos antiagregantes y la revascularización reduzcan el riesgo de IC o de muerte de los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. La obesidad es un factor de riesgo de IC, pero se desconoce el impacto de los tratamientos para la obesidad en la aparición de IC.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, sin disfunción sistólica del VI o IC, los IECA previenen o retrasan la aparición de IC y reducen la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, aunque su beneficio puede ser pequeño en un contexto contemporáneo, especialmente en pacientes que toman AAS (50). El aumento a dosis máximas toleradas de antagonistas del sistema renina-angiotensina puede mejorar la evolución, incluida la IC, de los pacientes con concentraciones plasmáticas de NP aumentadas.

Una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en la fase más temprana del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) para reducir el tamaño del infarto disminuye el riesgo de reducción de la FEVI y la ulterior aparición de IC-FEr (51). La instauración de tratamiento con un IECA, un bloqueador beta y un ARM (antagonista de los receptores de mineralocorticoides) tras el infarto de miocardio, especialmente cuando se asocia con disfunción sistólica del VI, reduce la tasa de hospitalizaciones por IC y la mortalidad, al igual que las estatinas (8).

Para pacientes asintomáticos con FEVI crónicamente reducida, independientemente de su etiología, un IECA puede reducir el riesgo de IC que requiere hospitalización. Este beneficio no se ha demostrado con los bloqueadores beta o los ARM. Para los pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática (FEVI < 30%) de origen isquémico tras al menos 40 días desde el infarto de miocardio, se recomienda implantar un desfibrilador automático implantable (DAI) para prolongar

la vida (8).

1.11 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

1.11.1. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Se ha demostrado que los IECA reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr y están recomendados para pacientes sintomáticos siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. La dosis de IECA debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada al objeto de conseguir una adecuada inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Existen pruebas de que en la práctica clínica la mayoría de los pacientes reciben dosis de IECA subóptimas. Los IECA también están recomendados para pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática, para reducir el riesgo de IC, hospitalizaciones por IC y muerte (8).

1.11.2 Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr asintomáticos pese al tratamiento con IECA y, en la mayoría de los casos, un diurético, pero no se han probado en pacientes congestionados o descompensados. Hay consenso en cuanto a que los bloqueadores beta y los IECA son complementarios y se pueden instaurar al mismo tiempo cuando se confirma el diagnóstico de IC-FEr. No existen pruebas que apoyen la instauración de tratamiento con bloqueadores beta antes de iniciarse el tratamiento con IECA. El tratamiento con bloqueadores beta debe instaurarse en pacientes clínicamente estables a dosis bajas; después se aumenta gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada.

Para los pacientes ingresados por IC aguda (ICA), la administración de bloqueadores beta se inicia con precaución una vez estabilizado el paciente. Los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con historia de infarto de miocardio y disfunción sistólica del VI asintomática, para reducir el riesgo de muerte (8).

1.11.3. Antagonistas de los receptores de mineralcorticoides/aldosterona

Los ARM (espironolactona y eplerenona) bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas (p. ej., corticoides, andrógenos). Se recomienda espironolactona o eplerenona para todo paciente con IC-FEr sintomático (a pesar del tratamiento con un IECA y un bloqueador beta) y FEVI \leq 35%, para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC (8). Deben tomarse precauciones al emplear ARM en pacientes con la función renal afectada o con potasio sérico $>$ 5,0 mmol/l. Deben realizarse controles regulares de la concentración de potasio sérico y de la función renal acordes con el estado clínico del paciente.

1.11.4 Diuréticos

Los diuréticos están recomendados para reducir los signos y síntomas de congestión de los pacientes con IC-FEr, pero no se ha estudiado en ECDA sus efectos en la morbimortalidad. Un metanálisis Crochrane muestra que los diuréticos de asa y las tiacidas parece que reducen el riesgo de los pacientes con IC crónica de muerte y empeoramiento de la IC respecto a placebo, y cuando se comparan con un grupo activo de control, parece que mejoran la capacidad de ejercicio (52).

Los diuréticos de asa producen una diuresis más intensa y corta que las tiacidas, aunque actúan de manera sinérgica y la combinación de ambos puede emplearse para tratar el edema resistente. Sin embargo, los efectos adversos son más probables y esta combinación solo debe emplearse con precaución. El objetivo del tratamiento diurético es alcanzar y mantener la euvolemia con la dosis más baja posible. La dosis de diuréticos debe ajustarse a las necesidades individuales en cada momento. En pacientes euvolémicos/hipovolémicos seleccionados, puede suspenderse el tratamiento diurético (temporalmente). Se puede educar a los pacientes para que ellos mismos ajusten la dosis de diuréticos con base en la monitorización de síntomas/signos de congestión y el peso diario (8).

1.11.5. Inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina

Se ha desarrollado una nueva clase de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema de las endopeptidasas neutras (inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina). El primero de esta clase es el LCZ696, una molécula que combina fracciones de valsartán y sacubitrilo (inhibidor de neprilisina) en un solo compuesto. Con la inhibición de la neprilisina, se ralentiza la degradación de NP, bradicinina y otros péptidos. El péptido natriurético de tipo A altamente circulante (ANP) y el BNP ejercen efectos fisiológicos a través de su fijación a los receptores del NP y el aumento de la generación de cGMP, aumentando de esta forma la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el anti-remodelado. Los ANP y BNP inhiben además la secreción de renina y aldosterona. El bloqueo selectivo de los receptores de AT1 reduce la vasoconstricción, la retención de sodio y agua y la hipertrofia miocárdica (53,54).

Un estudio reciente investigó los efectos a largo plazo del sacubitrilo- valsartán comparado con un IECA (enalapril) en la morbimortalidad de los pacientes ambulatorios con IC-FEr sintomática y FEVI \leq 40% (se cambió a \leq 35% durante el estudio), con títulos plasmáticos de NP aumentados (BNP \geq 150 pg/ml o NT-proBNP \geq 600 pg/ml o, en caso de hospitalización por IC en los últimos 12 meses, BNP \geq 100 pg/ml o NT-proBNP \geq 400 pg/ml) y una TFG estimada (TFGe) \geq 30 ml/min/ 1,73 m² de superficie corporal, que pudieran tolerar periodos separados de tratamiento con enalapril (10 mg/12 h) y sacubitrilo-valsartán (97 y 103 mg/12 h) durante un periodo de rodaje (55). En esta población, el sacubitrilo-valsartán (97 y 103 mg/12 h) fue superior al IECA (enalapril, 10 mg/12 h) para la reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, la mortalidad cardiovascular y la

mortalidad total (55).

Por lo tanto, el sacubitrilo-valsartán está recomendado para pacientes con IC-FEr que presenten este perfil. A pesar de la superioridad del sacubitrilo-valsartán sobre el enalapril en el estudio PARADIGM-HF, quedan pendientes algunas cuestiones de seguridad cuando se emplea este fármaco en la práctica clínica. La hipotensión sintomática fue más frecuente en el grupo de sacubitrilo-valsartán (en los pacientes de edad ≥ 75 años afectó al 18% del grupo de sacubitrilo-valsartán frente al 12% del de enalapril), aunque no hubo aumento de la tasa de suspensión del tratamiento (55).

El riesgo de angiedema en el estudio se redujo porque solo se reclutó a pacientes que toleraran el tratamiento con enalapril (10 mg/12 h) y sacubitrilo-valsartán durante una fase activa de rodaje de 5-9 semanas (que resultó en una tasa de angiedema del 0,4% del grupo de sacubitrilo-valsartán frente al 0,2% del de enalapril). Además, el grupo de pacientes afroamericanos, que tienen más riesgo de angiedema, fue relativamente pequeño en este estudio. Para minimizar el riesgo de angiedema causado por la combinación de un IECA con la inhibición de la neprilisina, el IECA debe suspenderse al menos 36 h antes de la administración de sacubitrilo-valsartán.

El tratamiento combinado con un IECA (o ARA-II) y sacubitrilo-valsartán está contraindicado. Además hay una preocupación adicional respecto a su efecto en la degradación del péptido beta-amiloide en el cerebro, que podría teóricamente acelerar la deposición de amiloides (56). Sin embargo, un pequeño estudio de 14 días en sujetos sanos mostró una elevación de la proteína amiloide en la forma soluble más que en la agregable, lo que, si se confirma durante periodos más largos en pacientes con IC-FEr, podría indicar la seguridad cerebral del sacubitrilo-valsartán (57). Es preciso investigar la seguridad de este fármaco a largo plazo.

1.11.6 Inhibidor del canal If

La ivabradina ralentiza la frecuencia cardiaca inhibiendo el canal If en el nódulo sinusal, por lo que solo se debe emplear en pacientes en ritmo sinusal. La ivabradina redujo la variable combinada de mortalidad y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr sintomática y FEVI $\leq 35\%$, en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm (latidos por minuto) hospitalizados por IC en los 12 meses previos y tratados con dosis de bloqueadores beta basadas en la evidencia (o dosis máxima tolerada), un IECA (o ARA-II) y un ARM1. La Agencia Europea del Medicamento (AEM) aprobó el uso de la ivabradina para pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca en reposo ≥ 75 lpm, debido a que en este grupo la ivabradina confiere un beneficio relativo a la supervivencia según los resultados de un análisis retrospectivo de subgrupos solicitado por dicha agencia (8).

1.11.7 Antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II

Los ARA-II solo se recomiendan como tratamiento alternativo para pacientes que

no toleran los IECA. Se ha demostrado que el candesartán reduce la mortalidad cardiovascular. Se observó un efecto positivo del valsartán en las hospitalizaciones por IC (pero no en las hospitalizaciones por todas las causas) de los pacientes con IC-FEr que recibían tratamiento de base con IECA. La AEM revisó el tratamiento combinado con IECA y ARA-II para la IC-FEr y determinó que los beneficios superan a los riesgos solo en un grupo específico de pacientes con IC-FEr que no son candidatos a otros tratamientos. Por lo tanto, los ARA-II están indicados para la IC-FEr solo en pacientes que no toleran el tratamiento con IECA debido a sus importantes efectos secundarios. La combinación de IECA y ARA-II debe restringirse a pacientes con IC-FEr sintomática que reciben tratamiento con un bloqueador beta y no toleran un ARM, y debe emplearse bajo estricta supervisión (8).

1.11.8 Tratamientos no recomendados (considerados perjudiciales) para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.

Bloqueadores de los canales del calcio

Los bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos (BCC) no están indicados para el tratamiento de pacientes con IC-FEr. El diltiazem y el verapamilo se han demostrado peligrosos para los pacientes con IC-FEr (8). Existen varios BCC dihidropiridínicos; algunos de ellos aumentan el tono simpático y pueden tener un perfil de seguridad negativo en la IC-FEr. Solo existen pruebas de la seguridad del amlodipino y el felodipino en pacientes con IC-FEr, pero solo deben emplearse en estos pacientes si existe una indicación convincente.

1.11.9. Prevención secundaria de la muerte súbita cardíaca

Comparado con el tratamiento con amiodarona, el DAI reduce la mortalidad de los supervivientes a una parada cardíaca o que han sufrido arritmias ventriculares sintomáticas persistentes. Para estos pacientes, se recomienda implantar un DAI si se pretende aumentar la supervivencia; la decisión sobre el implante debe tener en cuenta la voluntad del paciente y su calidad de vida, la FEVI (el beneficio relativo a la supervivencia es incierto cuando la FEVI es > 35%) y la ausencia de otras enfermedades que puedan causar la muerte en un plazo de 1 año (8).

1.12 Prevención primaria de la muerte súbita cardíaca

Aunque la amiodarona redujo la mortalidad en los estudios más antiguos, los contemporáneos realizados tras la generalización de los bloqueadores beta indican que no reduce la mortalidad de los pacientes con IC-FEr. La dronedarona y otros fármacos antiarrítmicos de clase I no deben emplearse para la prevención de arritmias en esta población (8).

El desfibrilador automático implantable (DAI) reduce la tasa de muerte súbita por arritmias de los pacientes con IC-FEr (58). En pacientes con IC moderada o grave,

la reducción de la tasa de muerte súbita puede compensarse parcial o totalmente por el aumento de muertes debido al empeoramiento de la IC. En pacientes con IC leve (NYHA II), el implante de DAI puede prevenir aproximadamente 2 muertes anuales por cada 100 dispositivos implantados (8).

Los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen mayores beneficios del implante de DAI, pero se suele tratarlos con dispositivos de TRC. En 2 ECDA no se observaron beneficios en pacientes a los que se implantó un DAI durante los primeros 40 días tras un infarto de miocardio (59). Aunque se redujo el número de muertes súbitas por arritmias, este beneficio se equilibró con un aumento de muertes no arrítmicas. Consecuentemente, el implante de DAI está contraindicado durante ese lapso.

Se recomienda el implante de DAI solo si, tras un periodo de prueba (mínimo 3 meses), el tratamiento médico no logra aumentar la FEVI a $> 35\%$ (8). Sin embargo, 1 de los 2 artículos más importantes en que se basan estas recomendaciones incluyó a pacientes con FEVI $> 30\%$. En los 2 estudios más importantes, se incluyó a menos de 400 pacientes con FEVI del 30-35% y, aunque no se observó una interacción estadística entre el efecto del tratamiento y la FEVI, la evidencia sobre el beneficio es menos robusta en este grupo de pacientes.

A los pacientes con duración del complejo QRS ≥ 130 ms, se los debe valorar para tratamiento mediante desfibrilador con TRC (CRT-D) más que con DAI. No se recomienda el tratamiento con DAI para pacientes en NYHA IV con síntomas graves refractarios a tratamiento médico que no sean candidatos a TRC, dispositivo de asistencia ventricular (DAV) o trasplante cardíaco, dado que tienen una esperanza de vida corta y muchas probabilidades de morir por fallo de bomba. Los pacientes con comorbilidades graves que tienen pocas probabilidades de vivir más de 1 año probablemente no obtengan un beneficio importante de un DAI (62).

1.13 Terapia de resincronización cardíaca

También conocida como estimulación biventricular ó estimulación biventricular multi-sitio, involucra la estimulación simultánea de ambos ventrículos, con o sin estimulación auricular. La TRC se hace mediante un cable que se coloca en el seno coronario para estimular el ventrículo izquierdo.

La TRC mejora la función cardíaca y los síntomas de pacientes seleccionados, aumenta el bienestar (63) y reduce la morbimortalidad (64). En cuanto a la mejora de la calidad de vida ajustada por edad de los pacientes con IC moderada o grave con TRC, se puede atribuir 2 tercios a la mejora de la calidad de vida y 1 tercio al aumento de la longevidad. La prevención de bradicardias mortales puede ser un mecanismo importante del beneficio compartido por todos los dispositivos de estimulación eléctrica.

1.13.1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca relevante para la terapia de resincronización cardiaca

La asincronía cardiaca es compleja y multifacética. La prolongación del intervalo AV retrasa la contracción sistólica, que podría dar lugar a llenado diastólico precoz. La presión auricular cae cuando las aurículas se relajan. Si la contracción ventricular se retrasa, las presiones diastólicas del VI exceden la presión auricular y se produce insuficiencia mitral (IM) diastólica. La pérdida de la precarga ventricular lleva entonces a una reducción de la contractilidad del VI, por la pérdida del mecanismo de Starling. Tanto el retraso de la conducción interventricular como el de la conducción intraventricular causan contracción asincrónica entre regiones de la pared del VI (asincronía ventricular), que perjudica la eficacia cardiaca y reduce el volumen latido y la presión arterial sistólica (PAS). La función del músculo papilar mal coordinada puede causar o agravar la IM sistólica funcional. Un rendimiento deteriorado promueve el remodelado del VI (6).

La TRC ayuda a restaurar la sincronización AV, interventricular e intraventricular, con lo que mejora la función del VI, se reduce la IM funcional y se induce remodelado inverso del VI, evidenciado por aumentos del tiempo de llenado del VI y la FEVI y disminuciones de los volúmenes diastólicos y sistólicos finales del VI, IM y discinesia septal (75). El mecanismo dominante del beneficio probablemente varíe de un paciente a otro y en un mismo paciente con el paso del tiempo. Es posible que ninguna medición por sí sola diagnostique con exactitud la respuesta a la TRC, ya que los mecanismos del beneficio son muy heterogéneos (76).

1.13.2 Mecanismos de acción de la resincronización cardiaca

Actualmente se asume que el mecanismo principal por el cual actúa la TRC es la resincronización ventricular. Sin embargo otro mecanismo potencial es el aumento del llenado del ventrículo izquierdo (precarga) mediante el acortamiento del retraso AV efectivo a un valor más óptimo (65). El ajuste del retardo AV durante la TRC ha mostrado previamente un efecto positivo en los parámetros hemodinámicos en forma aguda (66).

1.13.3 Terapia de resincronización cardiaca en pacientes con FEVI intermedia

En la mayoría de los estudios sobre TRC se especificó que la FEVI debía ser < 35%, pero los estudios RAFT (59) y MADIT-CRT (67) especificaron una FEVI < 30%, mientras que el estudio REVERSE (68) la especificó < 40% y el BLOCK-HF (69), < 50%. Los pacientes con FEVI del 35-40% aleatorizados son relativamente pocos, pero un metanálisis de datos de pacientes individuales mostró que el efecto de la TRC no es menor en este grupo (64).

Goldenberg et. al. evaluaron el efecto a largo plazo de la TRC más Desfibriladora automático implantable (TRC-DAI), analizaron un total de 1691 pacientes. A los 7 años de seguimiento una tasa de mortalidad por cualquier causa en pacientes con BRI del 18% para los pacientes asignados con TRC-DAI, y del 29% para los

asignados con TRC. Sus resultados indican que en pacientes con síntomas leves de falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda y bloqueo de rama izquierda, una intervención temprana con TRC-DAI se asoció a mejoría significativa en la supervivencia a largo plazo (70).

1.13.4 Definición del tipo de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca

Las principales metas del tratamiento de IC son el alivio de los síntomas, restauración de la calidad de vida (RCV), disminuir la progresión de la enfermedad, disminuir la frecuencia de visitas a la sala de urgencias y de hospitalizaciones, y prolongar la vida. El alivio de los síntomas y menor morbilidad son los principales objetivos para los pacientes en clases funcionales NYHA III y IV, y la prevención de la progresión en los pacientes en clase funcional NYHA I y II (71).

A pesar de 20 años de desarrollo clínico, no se ha alcanzado un consenso para la definición de respuesta y no respuesta a la TRC. Las definiciones adoptadas en los ensayos randomizados vs. En la práctica clínica continúan siendo discrepantes. Los ensayos clínicos miden típicamente variables clínicas basadas en eventos, mientras que en la práctica se usan criterios menos definidos. Los pacientes con IC severa buscan el alivio sintomático al inicio y restauración de la calidad de vida. Sin embargo, una vez alcanzado este objetivo las expectativas cambian hacia frecuencia de hospitalizaciones y mejoría de la supervivencia.

1.13.5 Tipos de medidas de respuesta a la TRC

- a) **Medidas funcionales y de calidad de vida:** incluye la valoración de los síntomas, restauración de la calidad de vida y capacidad funcional. Un ejemplo de escala utilizada para este tipo de medidas es la clasificación de la NYHA (71).
- b) **Medidas basadas en eventos:** incluyen mortalidad por cualquier causa, invariablemente incluirá eventos no relacionados con la TRC, sin embargo, es el medio más imparcial para medir los efectos en mortalidad de la TRC. El número de hospitalizaciones no planeadas y el número de días en cada hospitalización también son útiles para monitorizar el efecto de la TRC en la IC (71).
- c) **Medidas de remodelado cardíaco:** las medidas ecocardiográficas de remodelado reverso también han sido ampliamente utilizadas para valorar la respuesta a la TRC. Una disminución significativa en las dimensiones del ventrículo izquierdo, con o sin aumento de la FEVI, define una respuesta positiva con valores de corte de 15-25% para el volumen telediastólico del VI. El consenso general es buscar remodelado reverso al menos 6 meses después de la colocación del resincronizador, cuando el paciente se ha estabilizado (71).

HU YR, et al. (72) después de 1 año de seguimiento definieron a los pacientes de la siguiente forma:

No respondedores: aumento en la FEVI de $24.5\% \pm 3.7\%$ vs $26.2\% \pm 4.0\%$ y disminución del diámetro telediastólico (LVEDD) $76.8\% \pm 6.3\%$ vs. $75.3\% \pm 7.3\%$.

Respondedores: incremento en la FEVI de $27.4\% \pm 5.2\%$ vs. $42.5\% \pm 10.4\%$. Y disminución del LVEDD (70.3 ± 9.1 vs. 61.8 ± 10.3 mm).

M. Killu et al. definen a los pacientes como **Súper-respondedores** si recuperan FEVI y diámetros del VI hasta valores normales o casi normales (73). En el caso de la FEVI establecida como $<50\%$ en no respondedores y $>50\%$ en súper-respondedores.

Múltiples análisis de regresión logística revelan dos factores como **predictores independientes de no-respuesta a TRC** a 1 año de seguimiento: QRS fragmentado y diámetro telediastólico del VI ≥ 77 mm (72). Si cualquiera de los dos factores estaba presente en el paciente la probabilidad de no-respuesta fue del 14-17%, si ambos estaban presentes la probabilidad de no-respuesta fue de cerca del 50%.

Tabla 1.8 Factores predictores de no-respuesta a TRC.

Table 2. Predictors of non-response to CRT, uni- and multivariate Logistic regression models.

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age	0.97 (0.94–1.00)	0.069		
Sex (female)	0.26 (0.10–0.71)	0.008		
Fragmented QRS	3.47 (1.58–7.63)	0.002	2.86 (1.14–7.12)	0.025
QRS duration ≥ 174 ms	2.98 (1.38–6.47)	0.006		
LVEF $\leq 26\%$	2.79 (1.29–6.04)	0.009		
LVEDD ≥ 77 mm	4.01 (1.85–8.69)	< 0.001	3.02 (1.17–7.82)	0.022
LA ≥ 43 mm	2.88 (1.30–6.39)	0.006		

CRT: cardiac resynchronization therapy; LA: left atrial; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Tomado de Hu YR, Hua W, Yang SW, Gu M, Niu HX, Ding LG, et al. Predictors of non-response to cardiac resynchronization therapy implantation in patients with class I indications: The markedly dilated left ventricular end-diastolic dimension and the presence of fragmented QRS. J Geriatr Cardiol. 2019;16(7):514–21.

Tabla 1.9 Valor de probabilidad predicho de no-respuesta a la TRC.

Table 3. Predicted value of probability of non-responding to CRT during follow-up.

	No fragmented QRS	Fragmented QRS
LVEDD < 77 mm	4.1 (0.1–7.0)	14.6 (4.6–24.6)
LVEDD ≥ 77 mm	16.3 (6.9–25.3)	46.2 (19.1–73.3)

Values are expressed as predicted value of probability (95% confidence interval). CRT: cardiac resynchronization therapy; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter.

Tomado de Hu YR, Hua W, Yang SW, Gu M, Niu HX, Ding LG, et al. Predictors of non-response to cardiac resynchronization therapy implantation in patients with class I indications: The markedly dilated left ventricular end-diastolic dimension and the presence of fragmented QRS. J Geriatr Cardiol. 2019;16(7):514–21.

Goldenberg, et al. (74) propusieron un score de respuesta a TRC de la población del MADIT-CRT e identificaron 7 factores (sexo masculino, cardiomiopatía isquémica, duración del QRS < 150 ms, ausencia de BRI, volumen telediastólico del VI de base <125 ml/m² y volumen auricular izquierdo ≥ 40 ml/m²) asociados con pobre respuesta ecocardiográfica.

Díaz-Infant, et al (75) definieron a los pacientes como no respondedores si: 1- Murieron de falla cardiaca. 2- Recibieron transplante cardiaco. 3- No incrementaron su distancia en caminata de 6 minutos >10%. Encontraron que la cardiopatía isquémica, insuficiencia mitral severa y diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 75 mm fueron los predictores independientes de no-respuesta a TRC. Los pacientes con estos tres factores tuvieron una probabilidad de respuesta de solo 27%.

De los dos predictores independientes de no-respuesta identificados por HU YR, et al. (72), el QRS fragmentado resulta de la cicatrización o fibrosis miocárdica y puede causar activación ventricular heterogénea en pacientes con cardiomiopatía isquémica o no isquémica. El LVEDD dilatado puede ser un indicio de enfermedad cardiaca más avanzada y un marcador de una condición cardiaca patológica difícilmente reversible (76).

No todos los pacientes responden favorablemente a la TRC. Varias características predicen la reducción de la morbimortalidad, y el grado de remodelado inverso es uno de los más importantes mecanismos de acción de la TRC. Los pacientes con etiología isquémica obtendrán menos mejoría de la función del VI, debido a las cicatrices del tejido miocárdico, donde es menos probable un remodelado favorable (77). Sin embargo, las mujeres tienen más probabilidades que los varones de responder al tratamiento, posiblemente debido al menor tamaño de su cuerpo y de su corazón (78–80). La amplitud del complejo QRS predice la respuesta a la TRC y fue uno de los criterios de inclusión de todos los estudios aleatorizados. Sin embargo, la morfología del QRS también se ha relacionado con una respuesta positiva a la TRC. Varios estudios han mostrado que los pacientes con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) son más propensos a responder favorablemente a la TRC, mientras que hay más incertidumbre respecto a los pacientes con morfologías diferentes del BRI (definido en la tabla 1.7 del anexo).

Sin embargo, los pacientes con morfología de BRI suelen tener una duración del QRS más amplia, y actualmente se debate si la duración o la morfología del QRS son el predictor principal de una respuesta favorable a la TRC. Los resultados de 2 metanálisis de datos de pacientes individuales indican que, después de tener en cuenta la duración del QRS, quedan pocas pruebas de que la morfología del QRS o la etiología de la enfermedad puedan influir en el efecto de la TRC en la morbimortalidad (64,78). Además, ninguno de los estudios más importantes seleccionó a pacientes según la morfología del QRS, el sexo o la etiología isquémica ni tenía suficiente poder estadístico para el análisis de subgrupos.

El estudio Echo-CRT (81,82) y un metanálisis de datos de pacientes individuales

indican que la TRC podría ser perjudicial si la duración del QRS es < 130 ms, por lo que no se recomienda implantar TRC en estos casos.

Si un paciente programado para implante de DAI se encuentra en ritmo sinusal con una duración del QRS ≥ 130 ms, se debe considerar la TRC-D si el QRS está en 130-149 ms y se recomienda si el QRS es ≥ 150 ms. Sin embargo, si la razón principal de la TRC es el alivio de los síntomas, el médico debe decidir si implanta TRC-MP o TRC-D, lo que considere más adecuado. La práctica clínica en distintos países es muy variada. Si la razón principal para el implante de TRC es mejorar el pronóstico, la evidencia indica que se debe emplear la TRC-D en pacientes en NYHA II y la TRC-MP, para pacientes en NYHA III-IV (6). No está claro si la TRC reduce la necesidad de un DAI (al reducir la carga arrítmica) o aumenta el beneficio del DAI (al reducir las tasas de mortalidad por empeoramiento de la IC, que conlleva mayor exposición al riesgo de arritmias). En un estudio post-hoc del MADIT-CRT, los pacientes súper respondedores (definidos por una FEVI post TRC $>50\%$) tuvieron una muy baja tasa de arritmias ventriculares, ocurriendo únicamente en el 5% de ellos a 2.2 años de seguimiento y ninguno recibió descargas apropiadas del DAI (73).

Cuando la FEVI está reducida, la estimulación eléctrica del VD puede exacerbar la disincronía cardíaca. Esto se puede prevenir mediante TRC, que mejora los resultados de los pacientes (69). Sin embargo, no se observó diferencia alguna en los resultados entre la TRC y la estimulación eléctrica del VD en un análisis de subgrupos del estudio RAFT (59) ni en los pacientes sin IC-FEr del BioPACE (83). En suma, se recomienda la TRC, más que la estimulación eléctrica del VD, para los pacientes con IC-FEr, independientemente de la clase funcional (NYHA), que tengan indicada la estimulación eléctrica ventricular para reducir la morbilidad, aunque no se ha observado un efecto claro en la mortalidad. Se debe considerar para TRC a los pacientes con ICFEr a los que se ha implantado un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un deterioro de la IC con un porcentaje alto de estimulación eléctrica del VD pese al tratamiento médico (8).

Solo 2 estudios pequeños han comparado el tratamiento médico con la TRC en pacientes con FA, pero los resultados son conflictivos. Varios estudios indican que la TRC es superior a la estimulación eléctrica del VD en pacientes sometidos a ablación del nódulo aurículo-ventricular (NAV) (84,85). Sin embargo, la TRC no es una indicación para llevar a cabo dicha ablación, a excepción de algunos casos raros en que persiste una frecuencia ventricular excesivamente alta (> 110 lpm) pese al intento de controlar la frecuencia mediante tratamiento farmacológico.

Un análisis de subgrupos de pacientes con FA del estudio RAFT no mostró ningún beneficio de la TRC-D comparada con el DAI, aunque menos de la mitad de los pacientes tenían una captura biventricular $> 90\%$. Los datos de algunos estudios observacionales indican que, cuando la captura biventricular es $< 98\%$, el pronóstico de los pacientes sometidos a TRC es menos favorable (85). No está claro si esta asociación refleja una pérdida de resincronización (que se puede remediar con la programación del dispositivo), una inadecuada posición del electrodo del VI (que se

puede evitar durante el implante) o una mayor dificultad para la estimulación eléctrica del miocardio enfermo (que no respondería a ninguna de las dos medidas anteriores). Esta observación no se ha confirmado en ningún estudio aleatorizado.

Las pruebas de imagen para la disincronía no se han demostrado útiles en la selección de pacientes para TRC. Los pacientes con cicatrices extensas en el tejido miocárdico tienen menos probabilidades de que la TRC mejore la función del VI, pero esto se aplica a cualquier tratamiento para la IC-FER y no permite predecir de manera fiable un menor beneficio clínico (8). Los umbrales de estimulación eléctrica son más altos en el miocardio cicatricial y, siempre que sea posible, se debe evitar esa región para la colocación del electrodo (21). Aunque los pacientes con cicatrices extensas tienen intrínsecamente un peor pronóstico, hay pocas pruebas de que obtengan menos beneficio pronóstico de la TRC (64).

1.14 Pacientes en ritmo sinusal

1.14.1 Indicaciones para la terapia de resincronización cardiaca

1) Pacientes en clase funcional III-IV de la New York Heart Association

Hay evidencia concluyente de los beneficios de la TRC tanto a corto como a largo plazo en pacientes con IC en clase III de la New York Heart Association (NYHA) según una serie de ensayos clínicos aleatorizados. Los primeros estudios aleatorizados demostraron los beneficios de la TRC en los síntomas, la capacidad de ejercicio y la estructura y la función del VI. Los estudios CARE-HF y COMPANION evaluaron los efectos de la TRC-M en las hospitalizaciones por IC y la mortalidad por cualquier causa (86,87). Un metanálisis reciente constató que, en estos pacientes, la TRC mejoró los síntomas y redujo la mortalidad por cualquier causa el 22%, y las hospitalizaciones por IC el 35% (88). Hay escasa evidencia de pacientes con IC en NYHA IV, debido al bajo número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (7-15%). En un sub-estudio del COMPANION, el grupo de pacientes en NYHA IV sin hospitalizaciones por IC programadas o no programadas durante el último mes (llamados clase IV “ambulatoria”) mostró una reducción significativa del objetivo primario combinado de tiempo hasta la muerte por cualquier causa y hospitalización, pero solo tendencia para la mortalidad por cualquier causa y muerte por IC (6).

La duración del intervalo QRS ≥ 120 ms es el criterio de inclusión usado en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados. El análisis por subgrupo en un metanálisis reciente que evaluó el impacto de la duración del QRS en la eficacia de la TRC mostró que, en pacientes con IC en clase NYHA III-IV, la TRC redujo considerablemente la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización de pacientes con QRS ≥ 150 ms (datos extraídos de COMPANION y CARE-HF) (86,87). La magnitud del efecto y la certeza del beneficio disminuían según se acortaba el QRS. Además, la mayoría de los pacientes de ensayos clínicos aleatorizados tenían morfología de BRI, que se asocia a beneficio más pronunciado que el de los pacientes sin BRI.

Las indicaciones para TRC en pacientes en ritmo sinusal de la guía de la ESC 2013 sobre terapia de estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca, se resumen en la tabla 1.6 del anexo.

2) Pacientes en clase NYHA I-II

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la TRC mejora la función del VI, la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC de los pacientes con síntomas de IC leve (clase NYHA I-II), ritmo sinusal, FEVI \leq 30-40% y QRS \geq 120-130 ms (89). Sin embargo, la mejora del estado funcional o la calidad de vida de los pacientes aleatorizados a TRC fue moderada. La mayoría de los pacientes incluidos tenían síntomas de IC en clase NYHA II; solo el 15% en el estudio REVERSE y el 18% en el MADIT-TRC estaban en clase NYHA I (68,70). La TRC no redujo la mortalidad por cualquier causa o los episodios de IC entre los pacientes en clase NYHA I. Por lo tanto, la recomendación se restringe a pacientes en clase NYHA II.

Los análisis por subgrupos preespecificados de los datos recopilados en los estudios MADIT-CRT, REVERSE y RAFT demostraron que los pacientes con QRS \geq 150 ms fueron los más beneficiados por la TRC (68,70,89). Un metanálisis de los datos agregados de estudios aleatorizados mostró que la TRC fue efectiva en la reducción de efectos clínicos secundarios en pacientes con QRS basal \geq 150 ms y señaló que la TRC puede que no reduzca los eventos en pacientes con QRS $<$ 150 ms (90). Los análisis por subgrupos según la morfología del QRS en los estudios MADIT-CRT, RAFT y REVERSE (68,70,89) y un metanálisis de COMPANION, CARE-HF, MADIT-TRC y RAFT (70,86,87,89) apuntan que los pacientes con BRI completo mostraron mayor beneficio de la TRC en el compuesto de morbimortalidad, en comparación con los pacientes con retraso de conducción intraventricular inespecífico o BRD. Se desconoce si esto también es cierto al aplicarlo al efecto en la mortalidad. Los pacientes con BRI también tenían QRS más largos, por lo que la duración del QRS podría confundir el análisis según la morfología.

En particular, el estudio MADIT-TRC mostró que, en pacientes con BRI, la TRC-D redujo el riesgo de muerte u hospitalización por IC en el 53%, en comparación con el DAI solo, mientras que los pacientes sin BRI no obtuvieron beneficio clínico alguno de la TRC (según las estadísticas un aumento no significativo del riesgo, del 24%) (63). A excepción de la clase funcional I de la NYHA, todos los subgrupos preespecificados basados en edad, QRS \geq 150 ms, volumen del VI y FEVI mostraron resultados concordantes que indicaban beneficio clínico de la TRC-D en comparación con DAI solo en todos los subgrupos de pacientes con BRI. En los pacientes sin BRI no hubo evidencia de beneficio clínico con la TRC-D, independientemente del subgrupo evaluado. Se observaron resultados similares en los estudios RAFT y REVERSE (68,89). Con base en esta evidencia, las actuales recomendaciones para la clase I se restringieron a pacientes con BRI completo.

1.14.3 Pacientes con fibrilación auricular

En este documento solo se considerará a los pacientes con FA (fibrilación auricular) permanente o FA persistente de larga data. Hay dos modos de considerar la TRC para pacientes con FA: a) pacientes con FA e IC moderada-grave con una indicación hemodinámica de TRC, y b) los pacientes en ritmo ventricular rápido con IC o disfunción del VI que justifique una estrategia agresiva de control del ritmo mediante ablación del nodo AV.

1.14.4 Pacientes con insuficiencia cardiaca, QRS ancho, FA y fracción de eyección reducida

A pesar de la falta de evidencia clara de estudios controlados y aleatorizados, en los cuales solo se incluyó a 200 pacientes con FA permanente (84), el 23% de los pacientes que recibieron TRC tenían FA en un registro europeo de práctica clínica y un número aún mayor podría ser elegible (91). Los pacientes con FA se diferencian de los pacientes con RS (ritmo sinusal) porque el ritmo ventricular es irregular y, por lo general, más rápido. La disfunción del VI en algunos pacientes con FA podría ser resultado de un proceso de taquimiocardiopatía; en otros, el mal funcionamiento del VI es el resultado de una antigua IC; ambas situaciones son corregibles por la estrategia de control de ritmo mediante ablación del nodo. Finalmente, los pacientes con FA de los estudios son generalmente más ancianos, más enfermos y con más comorbilidades, por lo que tienen peor pronóstico, que los pacientes con RS, y ello podría reflejarse en los resultados de los efectos de la TRC en pacientes con FA frente a pacientes con ritmo sinusal. Se debe considerar un DAI de reserva para pacientes en alto riesgo de muerte súbita (6).

El único estudio prospectivo y aleatorizado realmente dedicado a pacientes con FA permanente e IC grave es el estudio de FA MUSTIC (92). Aunque los resultados fueron neutros en el análisis por intención de tratar, el análisis por protocolo incluyendo solo a los pacientes con una tasa de estimulación biventricular > 85% sí mostró una mejoría leve pero significativa del estado funcional a los 6 meses y a 1 año de seguimiento (92). En el estudio APAF (84), la indicación de TRC fue principalmente para ablación del nodo AV; en los subgrupos de pacientes con FEVI bajo, clase NYHA \geq III y QRS \geq 120 ms, la TRC redujo considerablemente el objetivo primario, que incluía muertes y hospitalizaciones por IC o agravamiento de esta, así como un efecto beneficioso en el remodelado inverso del VI.

En general, estos estudios constataron que, en pacientes con FA, el cambio de la FEVI fue similar (o aún mejor), pero la mejoría de la clase NYHA, la prueba de los 6 min de marcha o la calidad de vida fueron considerablemente más bajas. Wilton et al (92), en un metanálisis que incluyó a 7.495 pacientes de 33 estudios observacionales con el 22,5% de pacientes con FA, hallaron una mortalidad por cualquier causa más alta en pacientes con FA que en pacientes con ritmo sinusal. El riesgo de falta de respuesta a la TRC fue más alto en pacientes con FA (el 34,5 frente al 26,7%; $p = 0,01$) y la presencia de FA también se asoció a menor mejora en los resultados de calidad de vida, distancia recorrida en 6 min y volumen sistólico

final del VI.

1.14.5 Ablación del nodo AV más terapia de resincronización cardiaca

La decisión de realizar la ablación del nodo AV continúa siendo objeto de debate, pero la mayoría de los estudios demuestran el efecto beneficioso de ampliar los efectos de la TRC. En una revisión sistemática reciente (93), la TRC y la ablación del nodo AV se asociaron a reducción sustancial de la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y mejoría en la clase funcional de la NYHA (cociente de riesgos instantáneos = 0,52), en comparación con la TRC sin ablación del nodo AV. Por el contrario, otros estudios (94) que constataron similares mejorías de RS y FA respaldan una estrategia inicial conservadora para los pacientes con FA optimizando el tratamiento médico y programando el dispositivo de TRC para obtener un porcentaje de estimulación ventricular más alto, y reservando la ablación del nodo AV solo para pacientes con mal control del ritmo.

Para concluir, el uso sistemático de la ablación del nodo AV asegura la adecuada estimulación biventricular a los pacientes con FA. Se debe sopesar los beneficios potenciales frente a los riesgos que conlleva crear dependencia del marcapasos. La ablación del nodo AV se puede realizar en el momento de implantar TRC o unas semanas más tarde, tiempo tras el cual el electrodo y el funcionamiento del dispositivo están comprobados (6).

1.14.6 TRC en cardiomiopatía isquémica y no isquémica

Sub-análisis de estudios prospectivos randomizados, incluyendo CARE-HF (86), REVERSE (68) y MADIT-CRT (67) confirmaron la presencia de más remodelado reverso favorable en pacientes no isquémicos que en pacientes con cardiomiopatía isquémica. Goldenberg et al. (74) identificaron factores asociados con remodelado reverso después de la TRC usando datos del MADIT-CRT, y crearon un score de respuesta. Propusieron una valoración combinada de factores para mejorar la selección de pacientes para TRC.

Un estudio similar se realizó para predecir pacientes con normalización de la FEVI (>50%), el cual encontró un total de 6 factores relevantes: género femenino, etiología no isquémica, bloqueo de rama izquierda, FEVI basal >30%, LVESV (volumen telesistólico del VI) <170 mL y LAVI (volumen de la aurícula izquierda indexado) $\leq 45 \text{ ml/m}^2$ (95). Por lo tanto, es un hecho indudable que la cardiomiopatía no isquémica presenta mejor respuesta en cuanto al remodelado reverso del VI que la cardiomiopatía isquémica (7).

1.14.7 Pacientes con insuficiencia cardiaca e indicaciones convencionales de marcapasos

Para pacientes con marcapasos convencional que padecen IC, la actualización de dispositivos VVI o DDD a dispositivos de TRC representa una parte importante de la población de pacientes a los que se implantó un dispositivo de TRC, y el 23-28%

de TRC en diferentes registros. Una indicación de TRC de novo en pacientes con indicaciones convencionales de bradicardia es objeto de debate. Al contrario que en la reciente guía de la ESC de 2012 sobre IC, se proporcionan recomendaciones separadas para estas dos situaciones (6).

1.14.8 Pacientes con indicación para pasar de marcapasos convencional o desfibrilador automático implantable a dispositivos de terapia de resincronización cardiaca

Los estudios previos han mostrado claramente que la estimulación cardiaca apical del VD (ventrículo derecho) podría tener efectos deletéreos en la estructura y la función cardiacas (6). Además, diferentes ensayos clínicos han constatado que hay correlación positiva entre el ritmo de la estimulación del VD y la ocurrencia de efectos secundarios.

El beneficio adicional de la estimulación biventricular se debería considerar para pacientes con IC sintomática y FEVI baja que requieren estimulación del VD permanente o frecuente por bradicardia. Aunque actualmente se carece de amplios estudios prospectivos aleatorizados que aborden expresamente la cuestión del paso a TRC, los resultados de cuatro pequeños estudios aleatorizados (96) son esperanzadores. Todos ellos tuvieron un diseño cruzado, en el cual se comparó un periodo de 2-6 meses de TRC con otro de 2-6 meses de estimulación del VD. Los pacientes tenían indicaciones de bradicardia convencionales (BAV, sobre todo permanente), síntomas graves de IC (mayormente NYHA III o IV) y FE reducida (sobre todo < 40%). Durante la fase de estudio de la TRC, los pacientes mostraron constantemente mejoría clínica subjetiva, menos hospitalizaciones y mejor función cardiaca en comparación con la fase de estudio del VD.

Tales resultados coinciden con los encontrados en siete estudios observacionales pequeños en los que los pacientes pasaron a TRC debido al agravamiento de los síntomas intensos de IC y de la función cardiaca varios meses o años después de la estimulación del VD por bradicardia. En el momento de la intervención para pasar a TRC, casi todos los pacientes estaban en clase NYHA III o IV y tenían una FEVI < 35%. En comparación con el periodo previo al pase a TRC, estos pacientes mostraron una sustancial mejoría clínica subjetiva durante el posterior seguimiento de 1-20 meses, tuvieron menos hospitalizaciones y mejoraron su función cardiaca (6).

Finalmente, cinco estudios compararon los resultados clínicos de los pacientes que pasaron a TRC con los que recibieron un implante de TRC de novo por indicaciones convencionales. Las características basales de los dos grupos eran razonablemente similares. Durante el seguimiento posterior de 3-38 meses, los pacientes a los que se pasó a TRC mostraron una mejoría similar a la de los pacientes de novo. En particular, la Encuesta Europea sobre TRC (97), que comparó 692 pases con 1.675 intervenciones de novo en 141 centros de Europa, mostró que no había ninguna diferencia significativa en cuanto a los resultados clínicos, la mortalidad o las tasas de complicaciones entre las intervenciones de actualización y las de novo (6).

Pasar a TRC se asocia a una alta tasa de complicaciones, que fue del 18,7% en un reciente estudio prospectivo amplio (98). Por lo tanto, la decisión de pasar a TRC se debería tomar después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio.

1.14.9 Beneficio de añadir terapia de resincronización cardiaca a pacientes con indicaciones de desfibrilador automático implantable

Varios estudios aleatorizados amplios compararon los efectos de la TRC-D con los del DAI solo y constataron beneficio de la TRC-D en supervivencia, morbilidad y reducción de los síntomas (89,99). Por lo tanto, cuando se indica un DAI en prevención secundaria o primaria de muerte súbita, según la guía vigente, a la que referimosw69, se recomienda agregar la TRC para mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la función cardiaca y reducir las hospitalizaciones de pacientes con IC crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI \leq 35% y BRI completo (6). Aunque la razón teórica de añadir DAI a la TRC esté clara (reducir el riesgo de muerte de causa arrítmica), el beneficio en supervivencia con TRC-D sobre el de TRC-M aún está en debate, principalmente porque no se ha diseñado ningún estudio controlado y aleatorizado para comparar esos tratamientos.

El COMPANION tenía tres grupos de estudio (tratamiento médico óptimo, TRC-M y TRC-D), pero no se diseñó para comparar la TRC-D con la TRC-M (87). Solo la TRC-D se asoció a una disminución significativa de la mortalidad total a 1 año respecto al tratamiento médico óptimo ($p = 0,003$), mientras que la reducción del RR del 24% en el grupo de TRC-M solo fue marginalmente significativa ($p = 0,059$). La muerte cardiaca súbita solo se redujo significativamente con la TRC-D respecto al tratamiento médico, durante un seguimiento de más de 16 meses.

Los estudios que compararon la TRC sola con el tratamiento médico óptimo, en general, no mostraron una reducción del riesgo de muerte súbita con aquella. El CARE-HF (86), con un periodo complementario de 29 meses, es el primer estudio que constató una reducción de la mortalidad total gracias a la TRC, en comparación con el grupo control, pero sin una disminución significativa del riesgo de muerte súbita. Sin embargo, en el estudio de extensión con un tiempo de seguimiento de 37,4 meses (100), hubo una significativa reducción del 5,6% en el riesgo absoluto de muerte súbita.

Los resultados implican que, aunque la TRC disminuya de inmediato el riesgo de muerte por IC, la reducción del riesgo de muerte súbita evoluciona a un ritmo mucho más lento. Es muy probable que la reducción del riesgo de muerte súbita gracias a la TRC esté relacionada con la extensión del remodelado inverso.

En un metanálisis reciente (88) que abarcó prácticamente todos los estudios publicados sobre la TRC, el beneficio de esta en la mortalidad se debió en gran medida a una reducción de la mortalidad relacionada con la IC. Sin embargo, los grupos de TRC y de control no se diferenciaron en cuanto al riesgo de muerte súbita

(12 estudios, 175 eventos en 3.592 pacientes; RR = 1,04; IC95%, 0,77-1,41).

Otro metanálisis mediante enfoque bayesiano, que incluyó 12 estudios (pero no REVERSE, MADIT-TRC o RAFT) con 8.307 pacientes y 1.636 eventos, no constató superioridad de la TRC-D sobre la TRC-M. El enfoque bayesiano modela los efectos de la intervención multivariable de estudios multigrupales, por lo que proporciona mayor calidad metodológica que metanálisis previos. La TRC y la terapia con DAI combinadas redujeron el número de muertes en un tercio respecto al tratamiento médico solo (cociente de probabilidades ajustado [CPa] = 0,57; IC95%, 0,40-0,80], pero no mejoraron más la supervivencia que la terapia con DAI (CPa = 0,82; IC95%, 0,57-1,18) o la TRC sola (CPa = 0,85; IC95%, 0,60-1,22).

En conclusión, la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados es insuficiente para demostrar la superioridad de TRC y DAI combinados sobre la TRC sola. Sin embargo, el análisis bayesiano, basado en un análisis extrapolado, indica que probablemente la terapia combinada sea la mejor opción (probabilidad del 75% en el análisis) (6).

1.15 Resumen de las conclusiones de la Guía de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca.

- 1) Hay evidencia firme de que la TRC reduce la mortalidad y la hospitalización, mejora la función y la estructura cardíaca de los pacientes con IC crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI muy reducida ($\leq 35\%$) y BRI completo. En estos pacientes, la TRC fue superior al tratamiento médico óptimo o el DAI solo (6).
- 2) Indicación Ia: pacientes con bloqueo de rama izquierda con QRS > 150 ms, FEVI $< 35\%$ y clase funcional NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento farmacológico óptimo (6).
- 3) Indicación Ib: BRI con QRS de 120-150 ms, FEVI $< 35\%$, clase funcional II, III y IV ambulatoria a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.
- 4) Indicación IIa: sin BRI, con QRS > 150 ms, clase funcional II, III y IV ambulatoria a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.
- 5) Indicación IIb: sin BRI, con QRS de 120-150 ms, FEVI $< 35\%$, clase funcional II, III y IV ambulatoria a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.
- 6) Indicación clase III: No se recomienda la TRC para pacientes con IC crónica y QRS < 120 ms.
- 7) A pesar de que la evidencia es débil por la falta de estudios aleatorizados amplios, la opinión predominante de los expertos es a favor de la utilidad de la TRC para pacientes con FA con las mismas indicaciones que para pacientes con RS, siempre que se añada la ablación del nodo AV para los pacientes con captura biventricular incompleta ($< 99\%$). No hay datos en cuanto a los pacientes en clase NYHA II (6).
- 8) A pesar de la falta de estudios aleatorizados amplios, hay evidencia suficiente y consenso general en que, para los pacientes con estimulación cardíaca por

indicaciones convencionales de bradicardia, que durante el seguimiento presentan síntomas graves de IC y FE reducida, pasar a estimulación mediante TRC probablemente reduzca las hospitalizaciones y mejore los síntomas y el desempeño cardiaco. Sin embargo, la calidad de la evidencia es moderada y probablemente los futuros estudios tendrán un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y podrían cambiar la estimación. Además, el riesgo de complicaciones es más alto en las intervenciones de cambio que en las intervenciones de implante primario (6).

- 9) Está surgiendo evidencia de que el primoimplante de TRC puede reducir las hospitalizaciones por IC, mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas de IC en pacientes con antecedentes de IC, función cardiaca reducida e indicación para estimulación anti-bradicárdica. Se debe sopesar el beneficio contra la tasa de complicaciones añadida, los costos de los dispositivos de TRC y su vida útil más corta. La calidad de la evidencia es baja, y probablemente los nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y podrían cambiar la estimación.

1.16 Optimización del manejo de la falla cardiaca

La optimización del manejo de IC incluye educación, optimización del tratamiento médico, programas de ejercicio y monitorización. Las dosis recomendadas por las farmacéuticas en las guías de práctica clínica están frecuentemente limitadas por hipotensión e insuficiencia renal. La TRC mejora la presión arterial sistémica y la frecuencia cardiaca, permitiendo el incremento en las dosis de beta bloqueadores sin riesgo de bradicardia extrema o hipotensión (71).

1.16.1 Eliminación de causas potencialmente reversibles de no-respuesta

Taquicardia auricular y fibrilación auricular: contribuyen a una respuesta sub-óptima a la TRC debido que las frecuencias altas, la irregularidad del ritmo y la pérdida de la función auricular inhiben la estimulación (71).

Extrasístoles ventriculares: las extrasístoles ventriculares frecuentes y la taquicardia ventricular no sostenida pueden empeorar o causar disfunción del ventrículo izquierdo y, en pacientes seleccionados, la ablación de focos extrasistólicos puede restaurar la función del VI (71).

1.17 Pronóstico de los pacientes con TRC

1.17.1 Acortamiento agudo de la duración del QRS

M. Jazstrzebski et al. (101) encontraron que el acortamiento del QRS después de TRC es de importancia pronóstica únicamente en pacientes con bloqueo de rama

izquierda, asociado con reducción de la tasa de mortalidad más de la mitad, mientras que otros pacientes con TRC no muestran beneficio del acortamiento del QRS en cuanto a morbilidad/mortalidad. Otro descubrimiento de su estudio fue que el grado de cambio en la duración del QRS en los pacientes con BRI es de importancia, con una relación fuerte entre el riesgo de muerte y el acortamiento o alargamiento del QRS.

Dicho estudio mostró que el acortamiento inmediato de la duración del QRS con el inicio de la TRC en pacientes con bloqueo de rama izquierda predice fuertemente un pronóstico favorable. Probablemente esto refleja la corrección del BRT por estimulación ventricular y debería ser una meta electrocardiográfica en la implantación de dispositivos de resincronización cardíaca. En contraste, los pacientes sin morfología de BRI no se benefician del acortamiento del QRS y tienen un pronóstico desfavorable, similar al de los pacientes con BRI pero sin acortamiento del QRS.

1.17.2 Mortalidad

La falla cardíaca progresiva aún representa la causa de muerte más frecuente en pacientes que sobreviven los primeros 5 años después del inicio de TRC. En contraste, la muerte cardíaca súbita representa una proporción muy baja (<1% anual) de la mortalidad tardía en pacientes con TRC, independientemente de la presencia concomitante o no de un DAI. Ciertamente los pacientes respondedores presentan un riesgo más bajo de presentar arritmias ventriculares (102).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico frecuente que representa la etapa terminal de varias cardiopatías y constituye un grave problema de salud pública. Su mejor tratamiento y el envejecimiento progresivo de la población conllevan una mayor incidencia de la misma. Su mortalidad es comparable a la de los cánceres más prevalentes, con supervivencias a 4 años muchas veces menores al 50%. A principios del actual milenio se describía a la IC como responsable del 1,5-2% de la factura sanitaria total en España (108).

La prevalencia de esta patología es creciente durante la última década. Es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, con elevados costos para los sistemas sanitarios, también por la incorporación de tratamientos que logran disminuir el riesgo de muerte y/o mejorar la calidad de vida. La presentación aguda es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la sala de urgencias y una causa habitual de hospitalización en unidades de cuidados intensivos.

Las re-hospitalizaciones causan una enorme carga para los sistemas de salud y la sociedad, y en parte se deben al incumplimiento de las guías para IC, especialmente en América latina. Se ha estimado una mortalidad hospitalaria del 11,67%, y fue más alta (15,38%) entre los pacientes con fracción de eyección reducida. También se ha observado peor pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica y Enfermedad de Chagas (ECh) (el 23,42 y el 18,43% respectivamente) (11). Según seis estudios de Argentina y Brasil, la tasa de mortalidad combinada a 90 días fue del 17,26%, y aún mayor (30,40%) entre los pacientes con ECh. Aunque a corto plazo estas tasas son más altas que las informadas en otros países, a largo plazo se parecen, lo que probablemente refleje no solo diferencias de los pacientes con IC, sino también en los sistemas de salud.

En las últimas dos décadas, se ha modificado marcadamente la epidemiología del infarto de miocardio debido al aumento de la frecuencia de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, los mejores tratamientos y el descenso de las tasas de mortalidad a corto plazo. El drástico descenso de la mortalidad del infarto de miocardio genera una proporción creciente de supervivientes con insuficiencia cardiaca. Se ha calculado que el 7,9% de los pacientes con síndrome coronario agudo sufrirán IC (11).

Entre los mayores de 65 años atendidos por disnea durante el ejercicio, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida (fundamentalmente IC-FEc) (103). El riesgo de IC a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres. Los pacientes con IC-FEc varían del 22 al 73%, dependiendo de la definición aplicada, el contexto clínico (atención primaria, consulta hospitalaria, hospital), la edad y el sexo de la población estudiada, infarto de miocardio previo y año de publicación (104).

Los datos de tendencias temporales basados en pacientes hospitalizados indican que la incidencia de la IC puede estar disminuyendo falsamente, debido más a la IC-FEr que a la IC-FEc (105). La IC-FEr parece tener un perfil epidemiológico y

etiológico distinto que la IC-FEc. Comparados con la IC-FEr, los pacientes con IC-FEc son de más edad, más frecuentemente mujeres y más frecuentemente con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular (FA), mientras que una historia de infarto de miocardio es menos frecuente (106). Las características de los pacientes con IC-FEm se encuentran entre la IC-FEr y la IC-FEc, pero son necesarios más estudios para una mejor caracterización de este grupo de población.

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con IC-FEr, aunque los resultados siguen siendo insatisfactorios. En pacientes con IC (hospitalizados o ambulatorios), la mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares, fundamentalmente muerte súbita y empeoramiento de la IC. La mortalidad por todas las causas suele ser mayor en la IC-FEr que en la IC-FEc. Las hospitalizaciones se deben frecuentemente a causas no cardiovasculares, especialmente en pacientes con HF-FEc. La hospitalización por causas cardiovasculares no cambió entre los años 2000 y 2010, mientras que aumentaron las hospitalizaciones por causas no cardiovasculares (105).

Los dispositivos de estimulación cardíaca logran reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la IC. Sin embargo, estos dispositivos suponen un costo adicional, y su implementación puede suponer una sobrecarga importante para los sistemas de financiación sanitarios. La decisión de autorizar o no el implante de estos dispositivos debe considerarse en base a evaluaciones económicas que valoren si compensan los beneficios de estos dispositivos a medio plazo (mortalidad, reingresos hospitalarios) a sus costos sobre todo iniciales (precio del dispositivo, implante, revisiones, etc.).

La terapia de resincronización cardíaca, que es el método terapéutico valorado en este trabajo de tesis, es un procedimiento que conlleva riesgos importantes para el paciente y que, de no aplicarse al candidato con el mejor perfil, podría llegar a ser perjudicial. Además, conlleva un gasto importante a los sistemas de salud que lo ofrecen, por lo que es necesario identificar factores de riesgo asociados a la respuesta al tratamiento, para de esta forma prevenir un procedimiento no benéfico para el paciente y un gasto innecesario para la institución. La identificación de dichos factores de respuesta o no respuesta es posible mediante revisión de la historia clínica cardiológica y ecocardiograma.

Por lo anterior, se postula la siguiente pregunta de investigación clínica:

¿Qué factores de riesgo tienen los pacientes de Centro Médico ISSEMYM para ser respondedores o no respondedores a la terapia de resincronización cardíaca?

3 JUSTIFICACIÓN

Cada vez es mayor el número de personas en riesgo de sufrir una infección relacionada con dispositivos intracardiacos. Según el registro de la Sociedad Española de Cardiología, el número de primo-implantes no ha dejado de aumentar en los últimos diez años (107). Al riesgo acumulado de los pacientes portadores de dispositivos, se debe sumar el riesgo de infección asociado con nuevos procedimientos como, por ejemplo, el recambio de generador o electrodos o la actualización de desfibriladores a terapia de resincronización.

Los factores de riesgo de la infección en dispositivos intracardiacos son conocidos: unos se relacionan con las características basales del sujeto, como la obesidad, la diabetes mellitus o la insuficiencia renal; otros, con el tipo de dispositivo, como el tamaño del generador y el número de electrodos, y finalmente otros, con la técnica quirúrgica, como el control de la hemostasia, el número de procedimientos previos y el abandono de electrodos sin uso. Algunos de estos factores son modificables y otros, desgraciadamente la mayoría, no lo son. En este contexto, una evaluación rigurosa de los factores de riesgo de cada paciente para no presentar respuesta positiva con la TRC puede ser útil para evitar procedimientos que no le traerán beneficio, pero sí lo pondrán en riesgo.

Por otro lado, la implementación de esta terapia condiciona un gasto importante para las instituciones de salud. En E.U. 5 millones de pacientes viven con falla cardíaca, y 400 mil nuevos pacientes son diagnosticados con esta condición cada año, lo que lleva a alrededor de 1 millón de admisiones hospitalarias y 50 billones de dólares en atención médica anualmente.

Saba et al.(108) encontraron que el promedio de gastos médicos a 12 meses de seguimiento en pacientes con CRT-D fue de 94,075 dólares y de 73,884 dólares en pacientes con CRT únicamente, en comparación con 250,423 dólares en pacientes con falla cardíaca avanzada y únicamente manejo médico. Aunque el tratamiento de la IC con TRC a largo plazo resulta costo-efectivo, esto es cierto únicamente para pacientes catalogados como respondedores al tratamiento, en el caso de los no-respondedores tendríamos que sumar el costo de la TRC (que no lo beneficia) más el costo de su tratamiento médico y hospitalizaciones frecuentes.

Actualmente no existe consenso sobre las características del paciente que determinan si resultará respondedor a la TRC, en los diferentes estudios que han abordado este tema se encuentra información discrepante al respecto, por lo que sería de gran utilidad definir los factores de respuesta o no respuesta específicamente para los pacientes del CM ISSEMYM.

En cuanto a cuestiones éticas, el estudio se realizará mediante la revisión de reportes de ecocardiograma, electrocardiogramas y notas previas del expediente, por lo que no es necesario realizar algún procedimiento que ponga el riesgo al paciente.

4 HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Los parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes del Centro Médico ISSEMYM carecen de relación con la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca.

Hipótesis alterna: Los parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes del Centro Médico ISSEMYM se relacionan con la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca.

5 OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la correlación entre parámetros clínicos, ecocardiográficos y electrocardiográficos con la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca a un año de su aplicación.

Objetivos Específicos

1. Describir las características de los participantes respecto a edad y género, diferenciando entre respondedor y no respondedor.
2. Identificar los factores que se asocian con respondedor y su comorbilidad.
3. Identificar la existencia de BRI previa y su OR en relación a los respondedores. Así como la indicación para TRC más común.
4. Comparar el pre y post de NYHA, FEVI, longitud del segmento QRS y su asociación con respondedor o no determinando su OR. Ya sea de protección o de riesgo.
5. Indagar sobre la asociación de respondedor y hospitalizaciones por IC o defunciones por causa cardiaca.
6. Determinar si la presencia de patrón mellado del QRS y las cifras elevadas de LEVEDD se asocian a no respondedor.

6 MATERIAL Y MÉTODO

6.1 UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes del Centro Médico ISSEMYM a los que se trató con terapia de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador automático implantable entre Junio del 2003 y Junio del 2019.

6.2 MUESTRA

Pacientes del servicio de cardiología del centro médico ISSEMYM que fueron tratados con terapia de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador automático implantable del 1° Junio del año 2003 al 1° de Junio del 2019.

6.3 LÍMITE DE ESPACIO Y TIEMPO

Área de archivo y consultorio de cardiología.
Centro Médico ISSEMyM, Toluca.
Del 1° de Agosto del 2020 al 25 de Noviembre del 2020.

6.4 TIPO DE ESTUDIO

Al presente trabajo se le clasifica de la siguiente forma:

ANALITICO
TRANSVERSAL
OBSERVACIONAL
RETROSPECTIVO

6.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes derechohabientes del ISSEMyM.
De ambos géneros
Con edad ≥ 18 años.
Tratados con terapia de resincronización cardiaca.
Tratados entre el 1° de Junio del 2003 al 1° de Junio del 2019.

Criterios de exclusión:

Pacientes con una duración del QRS del electrocardiograma basal < 120 ms.
Pacientes con FEVI $\geq 50\%$ antes de la terapia de resincronización cardiaca.

Criterios de eliminación:

Muerte antes del ecocardiograma de control post- colocación de resincronizador cardiaco.

6.6 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Clasificación
Edad	Cualitativa dicotómica	Tiempo de vida de una persona.	Tiempo de vida al momento del estudio Adulto mayor ≥ 60 años. Adulto joven < 60 años.	Años	1. ≥ 18 años.
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica de masculino o femenino.	Mujer: genitales externos femeninos Hombre: genitales externos masculinos	H M	1. Hombre 2. Mujer
Longitud del QRS previa a la colocación del resincronizador	Cualitativa dicotómica	Longitud del complejo QRS	Longitud del complejo QRS en el electrocardiograma medida en milisegundos.	Milisegundos	1. ≥ 120 ms 2. < 120 ms
Imagen de BRI en el ECG previo a la TRC	Cualitativa dicotómica	Imagen característica de bloqueo de rama izquierda del complejo QRS en el ECG	QRS ≥ 120 ms • QS o rS en la derivación V1 • Ondas R amplias (con frecuencia dentadas o poco claras) en los electrodos 1, aVL, V5 o V6 • Ondas Q ausentes en las derivaciones V5 y V6	Presente o ausente	1. Presente. 2. Ausente.
Patrón del complejo QRS	Cualitativa	Es la representación gráfica de la despolarización de los ventrículos del corazón	Es la representación gráfica de la despolarización de los ventrículos del corazón registrada mediante electrocardiograma.	Normal o anormal	1. Normal: no fragmentado. 2. Anormal: fragmentado.
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	Cualitativa dicotómica	Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole.	Diámetro al final de la diástole del VI medido por ecocardiograma.	Milímetros	1. Normal: < 54 mm. 2. Anormal: > 54 mm
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)	Cuantitativa discreta	Porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo con cada latido.	FEc: $> 50\%$ FEr: $< 40\%$ FEm: 40-49%	Porcentaje	1. FEc 2. FEr 3. FEm
Hipertensión arterial sistémica (HTA)	Categorías binarias	Elevación de la tensión arterial sistémica $\geq 140/90$ mmHg.	Diagnóstico o no de hipertensión arterial sistémica.	Presente o ausente	0. No 1. Si
Diabetes Mellitus (DM)	Categorías binarias	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia debida a alteraciones en la función o secreción de insulina.	Diagnóstico o no de Diabetes Mellitus	Presente o ausente	0. No 1. Si
Enfermedad renal crónica (ERC)	Categorías binarias	La enfermedad renal crónica se define como las anomalías de la estructura o la función renal como	Diagnóstico o no de enfermedad renal crónica	Presente o ausente	0. No 1. Si

		albuminuria o disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular <60 ml/min/1.73 m ² que persisten >3 meses y que tengan implicaciones en la salud			
Cardiopatía Isquémica (CI)	Categóricas binarias	Enfermedad del endotelio vascular caracterizada o no por antecedente de síndrome coronario agudo.	Diagnóstico o no de Cardiopatía Isquémica	Presente o ausente	0. No 1. Si
Clase funcional de la NYHA	Cualitativa	Clasificación de la clase funcional de acuerdo a la New York Heart Association	Clasificación de la clase funcional de acuerdo a la limitación de las actividades diarias por parámetros clínicos como disnea, fatiga y palpitaciones.	Clase I a IV	Clase I: Sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio o palpitaciones. Clase II: Ligera limitación de la actividad física. El paciente está bien en reposo, la actividad física habitual le causa disnea, cansancio, palpitaciones o angina. Clase III: Limitación marcada de la actividad física. El enfermo está bien en reposo, pero actividades menores le causan síntomas. Clase IV: Incapacidad de cualquier actividad física sin síntomas. Los síntomas están presentes incluso en reposo. Con cualquier actividad se incrementan.
Hospitalizaciones por IC descompensada posteriores a la TRC	Cualitativa dicotómica	Ingresos hospitalarios posteriores a la TRC por causa de IC descompensada	Hospitalizaciones posteriores a la TRC por causa de IC descompensada	Presentes o ausentes	1. Presentes. 2. Ausentes.
Defunción de causa cardíaca al año del inicio de la TRC	Cualitativa dicotómica	Muerte de causa cardíaca durante el primer año después de iniciar TRC	Muerte de causa cardíaca durante el primer año después de iniciar TRC	Presente o ausente	1. Presente. 2. Ausente.

6.7 Instrumento de investigación

Se recabaron datos mediante la utilización de una lista de cotejo como instrumento de investigación, la cual registró 14 indicadores, que consiste en los siguientes: Dos datos ecocardiográficos: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Cuatro datos como las características de los pacientes que son sexo, edad, hospitalizaciones posteriores a la TRC por IC descompensada y muerte de origen cardiaco durante el primer año después del inicio de la TRC. Cuatro datos correspondientes a comorbilidades de los pacientes como: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica. Tres datos electrocardiográficos: patrón del QRS (mellado o no), morfología de BRI y longitud del QRS, y un dato clínico: clase funcional de la NYHA.

6.8 Desarrollo del proyecto

Se utilizaron los expedientes físicos que se encuentran en el área de archivo para analizar los electrocardiogramas, reportes de ecocardiograma y notas del paciente que no estaban presentes en el expediente electrónico. Y se usó la computadora del consultorio de cardiología para revisar las notas del expediente electrónico.

6.9 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	DÍAS	HORA	ACTIVIDAD
Agosto	Lunes- Viernes	4:00 pm – 6:00 pm	Revisión de expedientes físicos.
Septiembre	Lunes- Viernes	4:00 pm – 6:00 pm	Revisión de expedientes físicos.
Octubre	Lunes- Viernes	4:00 pm – 6:00 pm	Revisión de expedientes físicos.
Noviembre	Lunes- Viernes	4:00 pm – 6:00 pm	Revisión de expedientes físicos y electrónicos.
Noviembre	Lunes- Viernes	4:00 pm – 6:00 pm	Análisis estadístico de resultados.

7.0 DISEÑO DEL ANÁLISIS

Se realizó estadística descriptiva aplicando pruebas de normalidad y simetría a los datos para definir su análisis, a las variables cuantitativas, se obtuvo el valor mínimo, valor máximo, media y desviación estándar, así como IC del 95% para la media; a las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias absolutas y relativas; además de elaborar tablas cruzadas para asociación de variables.

La estadística inferencial consistió en aplicar la prueba χ^2 de Pearson, la prueba Anova de un factor y la prueba de Wilcoxon, todas con un nivel de confianza del $p < 0.05$.

Se utilizó una base de datos en Excel y para el análisis el programa SPSS versión 22.

7.1 IMPLICACIONES ÉTICAS

La presente investigación cumple con la observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Confidencialidad de los pacientes de acuerdo con la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

Así como el cumplimiento de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se respetaron los diez puntos que constituyen el Código de Núremberg.

7.2 ORGANIZACIÓN

En este trabajo participó el investigador: M.C. Araceli Villanueva Balandrán. El asesor clínico y metodológico: M.E. Marco Antonio Hernández Mercado.

7.3 RECURSOS

Físicos: área de archivo y equipo de cómputo del consultorio de cardiología del Centro Médico ISSEMyM Toluca. Expedientes físicos y electrónicos.

Financieros:

Se contó para el sustento de la investigación con recursos económicos y materiales del investigador (computadora, impresora, hojas, copias, impresiones, transporte).

8. RESULTADOS

Fueron incluidos 24 pacientes, excluidos 2, y eliminados 2.

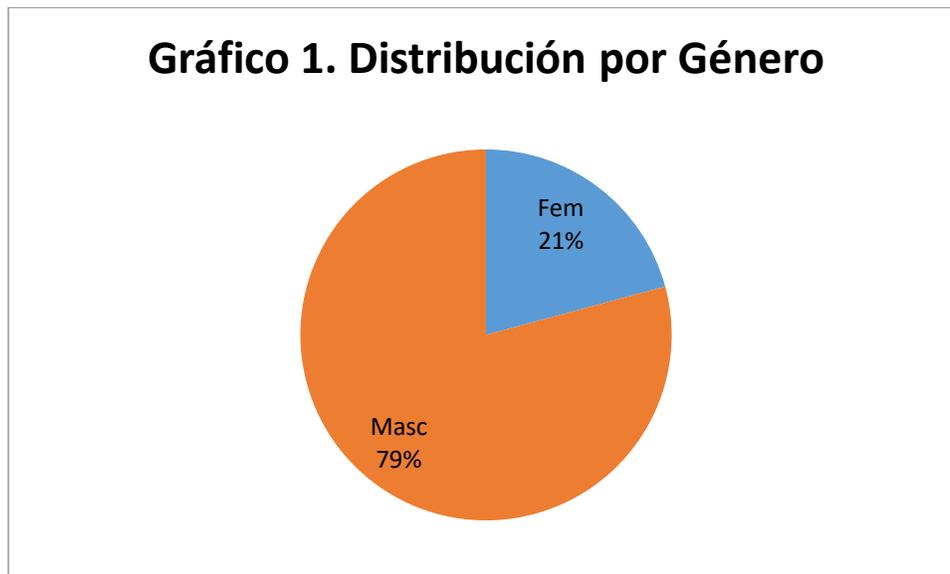
El promedio de edad fue de 65.8 ± 12.0 años, con un mínimo de 38 años y máximo de 88 años.

Fueron detectados 16 casos como Respondedor vs 8 casos como no Respondedor, al comparar la edad entre grupos, no se demuestra diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 1.

Tabla 1. Comparación de edad entre grupos

Respondedor	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
SI	16	64.75	14.549	57.00	72.50	38	88
NO	8	68.00	4.036	64.63	71.37	62	76
Total	24	65.83	12.060	60.74	70.93	38	88

La distribución por género correspondió en su mayoría al masculino con 79% (19 casos). Ver gráfico 1.



Al comparar el género entre grupos, se aprecia no existir asociación estadísticamente significativa, pero es de notar que el 100% del femenino (5 casos) y el 57.9% del masculino (11 casos) fue Respondedor, con un OR de 1.7 veces para el sexo femenino. Ver tabla 2.

Tabla 2. Asociación de Género y Respondedor

		RESPONDEDOR		Total
		SI	NO	
GENERO FEM	Frecuencia	5	0	5
	%	31.3%	0.0%	20.8%
MASC	Frecuencia	11	8	19
	%	68.8%	100.0%	79.2%
Total	Frecuencia	16	8	24
	%	100.0%	100.0%	100.0%

chi2 p=0.076

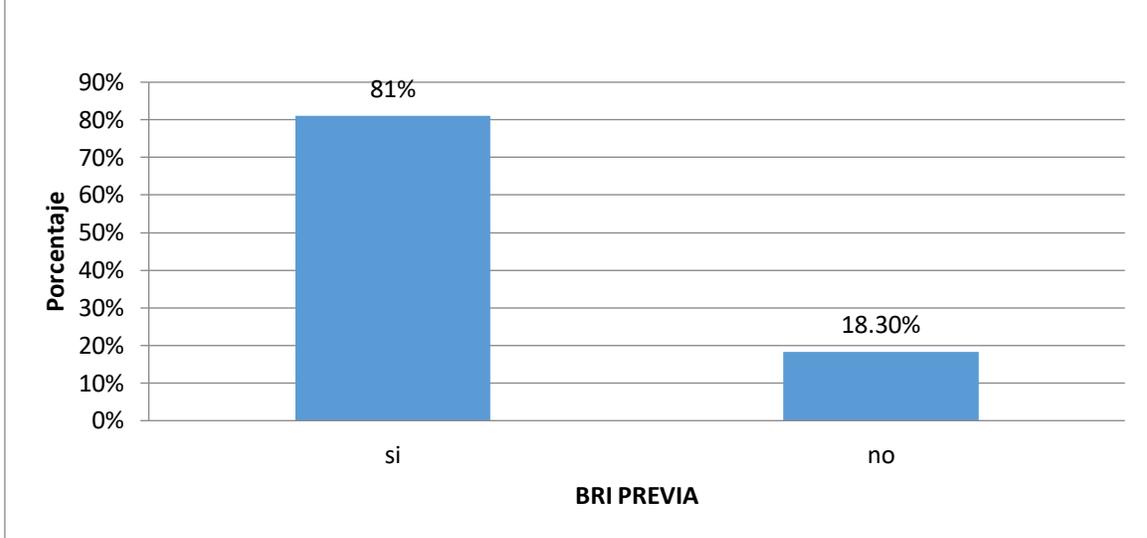
Así mismo no se demuestra asociación estadísticamente significativa entre las co-morbilidades descritas en la tabla 3, sin embargo, la más frecuente asociada a Respondedor es HAS en 68.8% (11 casos), seguida de cardiopatía isquémica en 43.8% (7 casos).

Tabla 3. Asociación de Co-morbilidad vs Respondedor

		RESPONDEDOR		Total	Prueba chi2
		SI	NO		
HAS	Frecuencia	11	5	16	p=0.759
	%	68.8%	62.5%	66.7%	
DM2	Frecuencia	6	4	10	p=0.558
	%	37.5%	50.0%	41.7%	
ERC	Frecuencia	3	1	4	p=0.699
	%	18.8%	12.5%	16.7%	
CARDIOPATIA ISQUEMICA	Frecuencia	7	5	12	p=0.386
	%	43.8%	62.5%	50.0%	
Total	Frecuencia	16	8	24	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

La existencia de BRI previa se asocia con significancia estadística, para la presencia de Respondedor, y con OR de protección 0.722 veces. Ver gráfico 2.

Gráfico 2. Respondedor vs BRI Previa
p=0.032
OR= 0.722 veces (de protección)



El patrón QRS Mellado no demuestra asociación significativa con los Respondedores, pero es de notar que en la muestra participante la mayoría sin patrón QRS mellado 62.5% (10 casos), fue respondedor. Y el 75% con patrón QRS Mellado, se asoció a no respondedor. Ver tabla 4

Tabla 4. Asociación de Patrón QRS Mellado vs Respondedor

			RESPONDEDOR		Total
			SI	NO	
PATRON QRS MELLADO	SI	Frecuencia %	6 37.5%	6 75.0%	12 50.0%
	NO	Frecuencia %	10 62.5%	2 25.0%	12 50.0%
Total		Frecuencia %	16 100.0%	8 100.0%	24 100.0%

Prueba
 chi2 p=0.083

La mayoría de los casos respondedores, 81.3% (13 casos), no presentó hospitalización por IC posterior a la misma. Aunque esta asociación no resulto ser estadísticamente significativa. Ver tabla 5

Tabla 5. Hospitalización por IC post vs Respondedor

			RESPONDEDOR		Total
			SI	NO	
HOSPITALIZACIÓN POR IC POST	SI	Frecuencia %	3 18.8%	2 25.0%	5 20.8%
	NO	Frecuencia %	13 81.3%	6 75.0%	19 79.2%
Total		Frecuencia %	16 100.0%	8 100.0%	24 100.0%

prueba
ch2 p=0.722

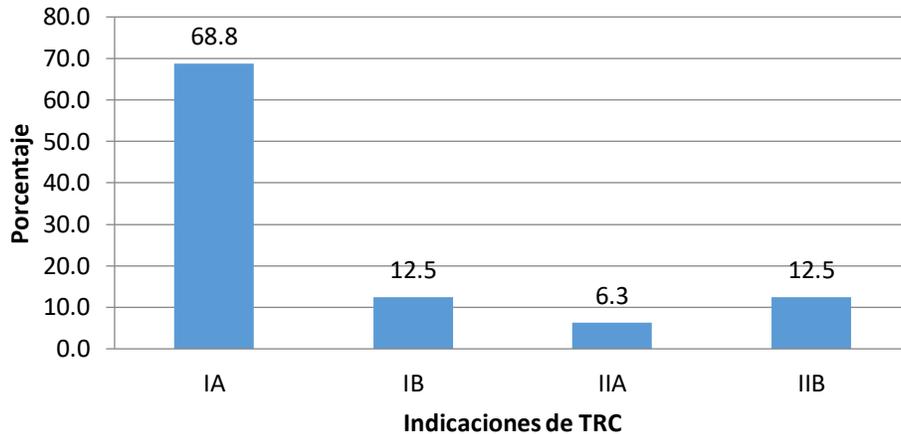
El 100% de los casos Respondedores, no presentaron defunción por causa cardiaca, con OR= 3.6 veces, estadísticamente significativa

Tabla 6. Defunción por causa cardiaca vs Respondedor

			RESPONDEDOR		Total	Prueba chi2
			SI	NO		
DEFUNCIÓN POR CAUSA CARDIACA	SI	Frecuencia %	0 0.0%	2 25.0%	2 8.3%	p=0.037 OR= 3.6 veces
	NO	Frecuencia %	16 100.0%	6 75.0%	22 91.7%	
Total		Frecuencia %	16 100.0%	8 100.0%	24 100.0%	

Sin demostrar asociación significativa con las indicaciones de TRC, la más común en la muestra fue IA en 11 casos (68.8%). Ver gráfico 3.

Gráfico 3. Frecuencia de Indicaciones de TRC y Respondedor
 $p > 0.05$



La clase NYHA pre en su mayoría tipo 3 (56.3%) con 9 casos seguida de clase 4 en el 25% (4 casos), en comparación con NYHA post en la que el 50% (8 casos) con clase 1 y el 50% (8 casos) restante en clase 2. Aunque el resultado no fue estadísticamente significativo se aprecia una disminución en la clasificación de los participantes. Ver tabla 7.

Tabla 7. Comparación de NYHA PRE y POST vs Respondedor

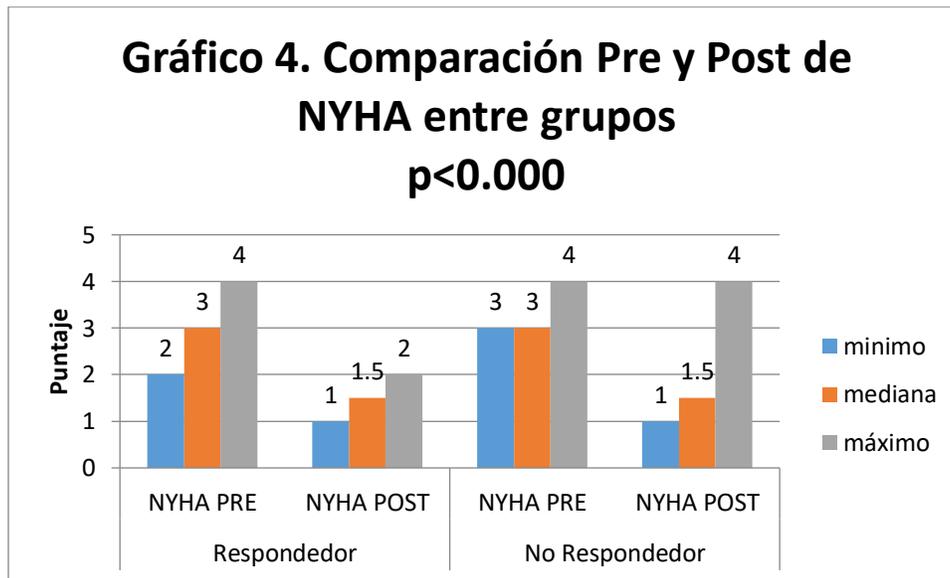
			RESPONDEDOR		Total
			SI	NO	
NYHA PRE	2	Frecuencia	3	0	3
		%	18.8%	0.0%	12.5%
	3	Frecuencia	9	7	16
		%	56.3%	87.5%	66.7%
	4	Frecuencia	4	1	5
		%	25.0%	12.5%	20.8%
Total		Frecuencia	16	8	24
		%	100.0%	100.0%	100.0%

prueba
chi2 $p=0.262$

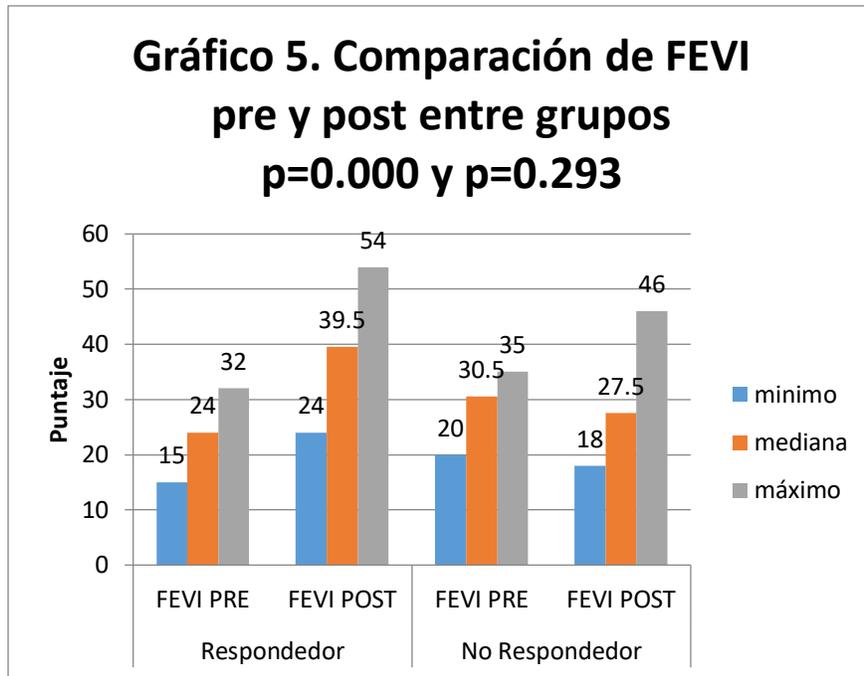
NYHA POST	1	Frecuencia	8	4	12
		%	50.0%	50.0%	50.0%
	2	Frecuencia	8	3	11
		%	50.0%	37.5%	45.8%
	4	Frecuencia	0	1	1
		%	0.0%	12.5%	4.2%
Total		Frecuencia	16	8	24
		%	100.0%	100.0%	100.0%

prueba
chi2 P=0.336

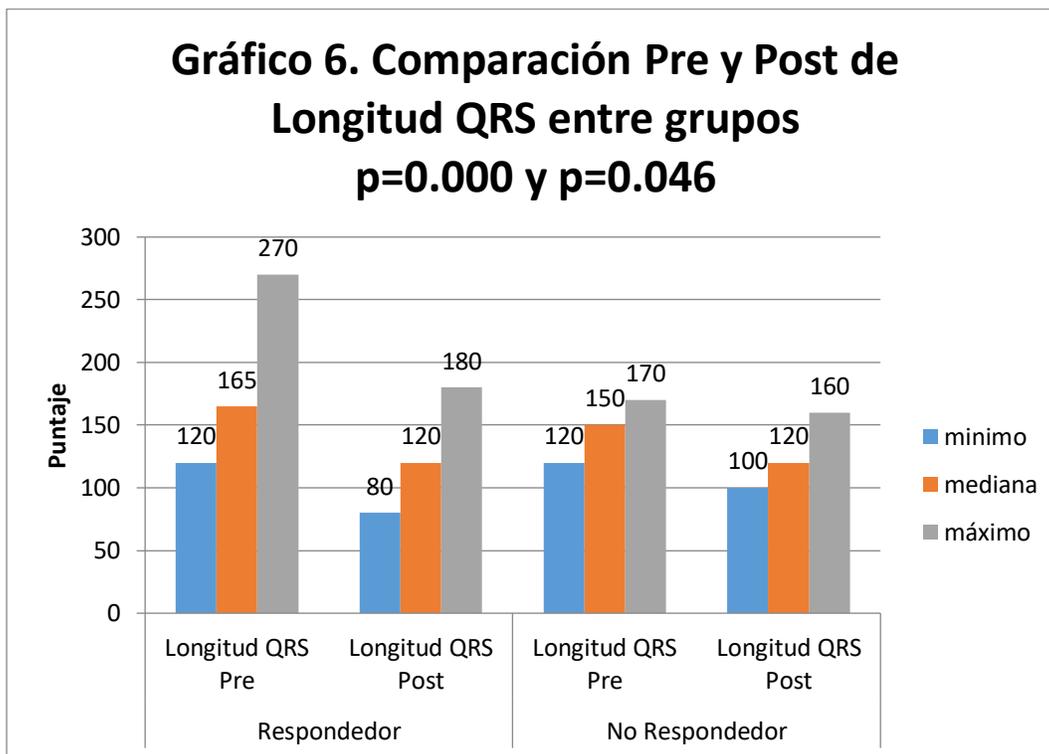
El gráfico 4, muestra la comparación pre y post entre grupos, aunque en ambos es Significativa, se aprecia una reducción de los valores mayor en el grupo de Respondedor. Ver Gráfico 4.



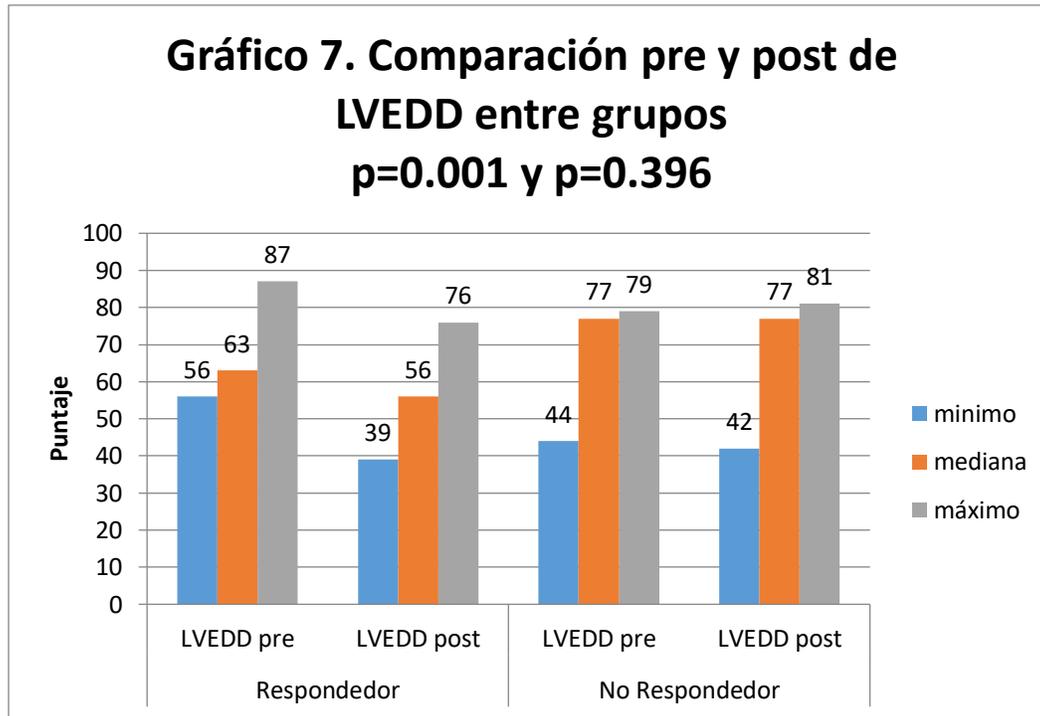
La comparación de FEVI antes y después demuestra mayor incremento en el grupo de Respondedor con significancia estadística a diferencia del grupo 2. Ver gráfico 5.



La comparación de la longitud del complejo QRS, muestra diferencias significativas en ambos grupos pero las cifras del grupo de Respondedor son mayores. Es de notar que los valores más altos en cuanto a media y valor máximo de la longitud del segmento QRS, corresponden a respondedor. Ver gráfico 6.



Y el gráfico 7 muestra la comparación del pre y post de LVEDD, el grupo de Respondedor fue significativo, y su valores muestra una disminución mayor en este. Además debe notarse que los valores más elevados con una media de 77 tanto en el pre como en el post, corresponden a no respondedor en comparación dela media de 63 y 56 (pre y post) de los que tuvieron respondedor.

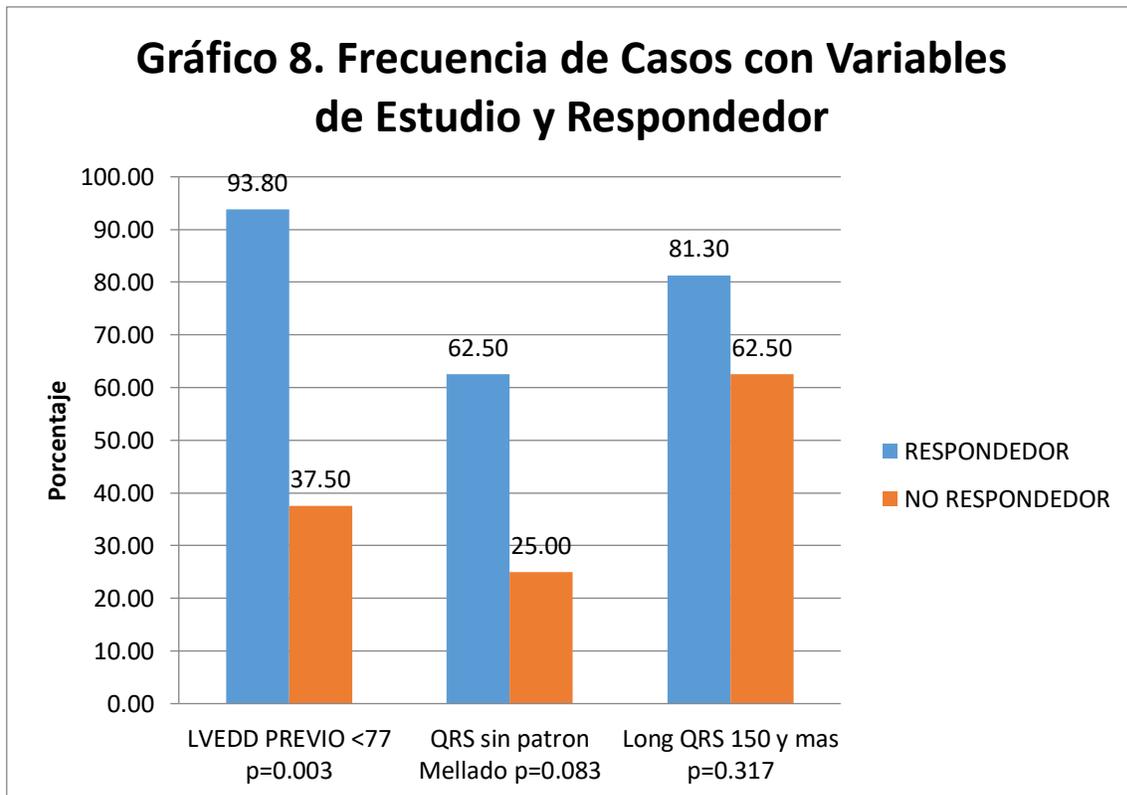


Al comparar los valores antes y después por promedio, de FEVI, de Longitud del complejo QRS y de LVDD, se demuestra diferencia estadísticamente significativa en los valores del porcentaje de aumento de FEVI y la diferencia de LVEDD, no así para la diferencia entre la longitud del QRS. Ver tabla 8.

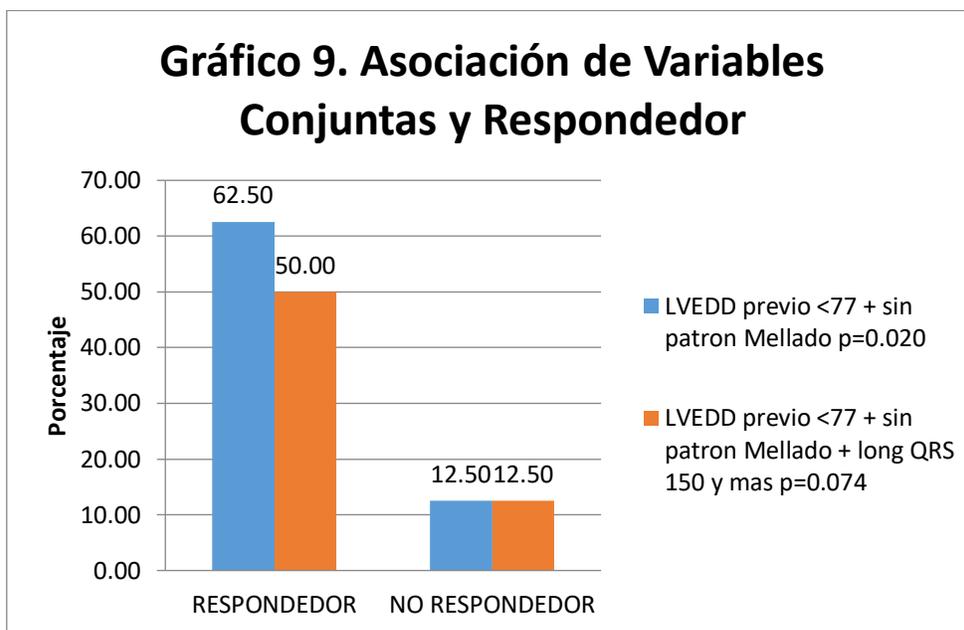
Tabla 8. Comparación de diferencia entre variables estudiadas y su asociación entre Respondedor

		N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Prueba Anova
					Límite inferior	Límite superior			
PORCENTAJE DE AUMENTO DE FEVI	SI	16	68.188	30.2668	52.059	84.316	34.3	126.0	p=0.000
	NO	8	14.700	13.1463	3.709	25.691	0.0	31.4	
DIFERENCIA LONGITUD QRS	SI	16	-45.75	31.932	-62.77	-28.73	-130	-10	p=0.105
	NO	8	-23.75	25.600	-45.15	-2.35	-60	10	
DIFERENCIA LVEDD	SI	16	-7.69	8.163	-12.04	-3.34	-29	5	p=0.010
	NO	8	1.00	3.742	-2.13	4.13	-6	6	
	Total	24	-4.79	8.076	-8.20	-1.38	-29	6	

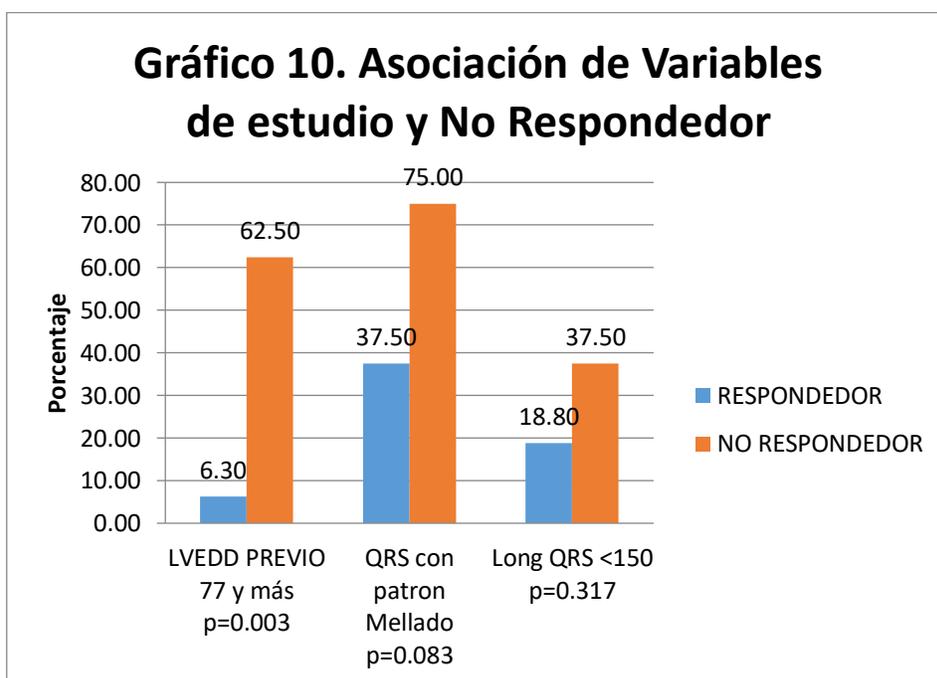
En el gráfico 8 se muestra la comparación de frecuencias de las variables estudiadas y su asociación a respondedor; se aprecia que el porcentaje es mayor en las tres de variables, pero sólo resultado ser estadísticamente significativa y con la frecuencia más elevada para LVEDD <77. Ver gráfico 8.



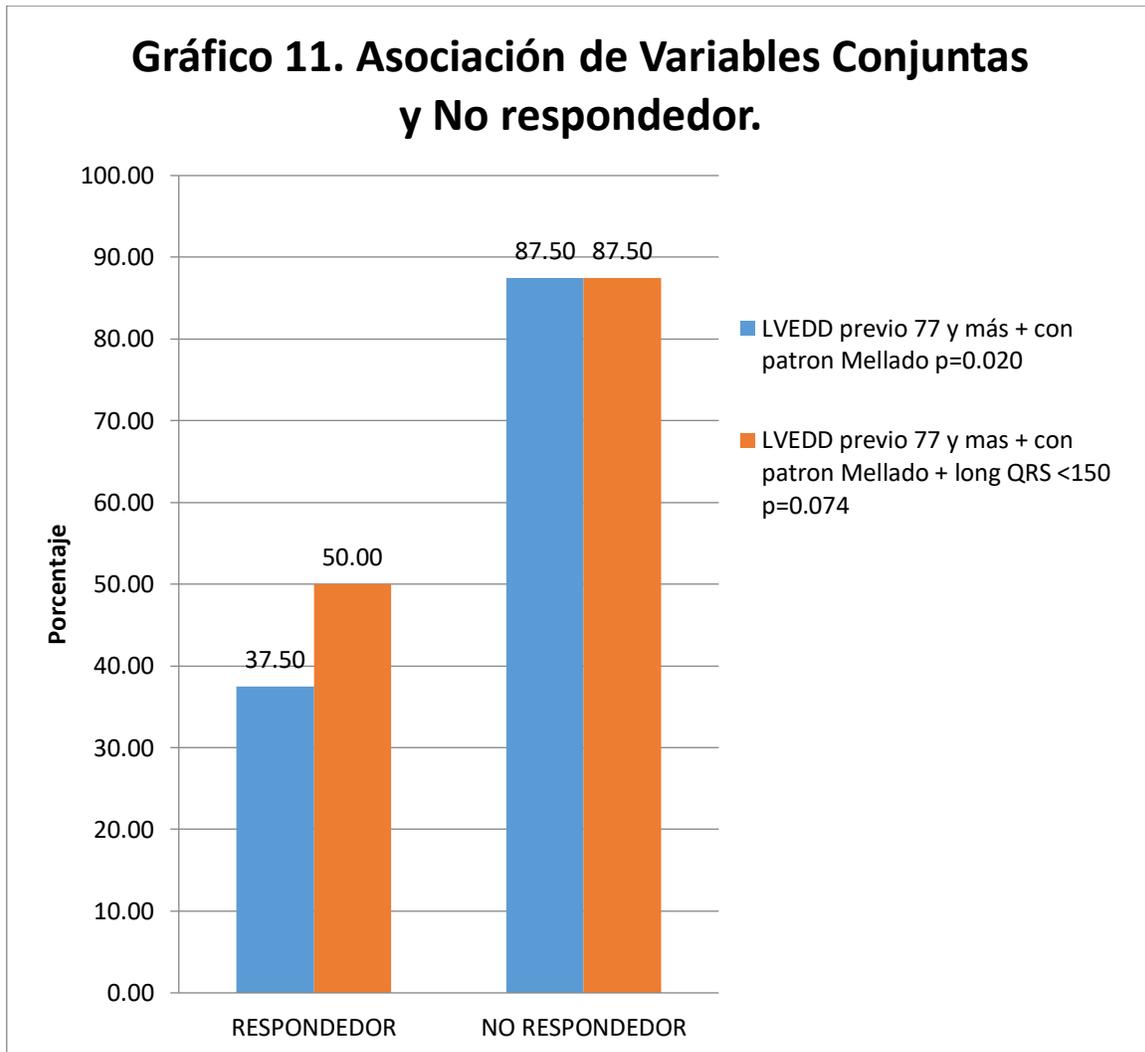
Sin embargo, al conjuntar las variables estudiadas, se aprecia que la presencia de LVEDD y ausencia de Patrón Mellado el porcentaje es más elevado y con significancia estadística, no así las tres variables de manera conjunta. Ver gráfico 9.



En contra parte el gráfico 10, muestra las frecuencias más elevadas asociadas a no respondedor y su significancia estadística, nótese que el más elevado corresponde a QRS con patrón mellado en 75%, aunque no fue significativa, seguido de LVEDD de 77 y más en 62.5% con asociación significativa y por último la longitud del segmento QRS <150 en 37.5%. Ver gráfico 10.



Y por último el gráfico 11. Muestra la asociación de variables conjunta para su asociación con no respondedor, aumentando hasta un 87.5% ya sea con dos o los tres factores de estudio. A diferencia de su presentación individual previamente descrita. Ver gráfico 11.



9. DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente, aún no está estandarizada la definición de respondedor o de no respondedor, siendo muy variable dependiendo del autor. Para este trabajo tomamos la definición de Respondedor que usa HU YR, et al. (72), que define a un paciente como respondedor si aumentó su FEVI $42.5\% \pm 10.4\%$ ($32.1\% - 52.9\%$).

Estos mismos autores, tras múltiples análisis de regresión logística encontraron dos factores como predictores de no-respuesta a TRC a 1 año de seguimiento: QRS mellado (fragmentado) y diámetro telediastólico del VI ≥ 77 mm. Si cualquiera de los dos factores estaba presente en el paciente la probabilidad de no respuesta fue del 14-17 %; si ambos estaban presentes la probabilidad de no respuesta fue de cerca del 50%.

En nuestro trabajo se encontró que el 62.5% de los pacientes con LVEDD mayor a 77 mm fueron no respondedores, con una p significativa (p: 0.003). En cuanto al QRS mellado, se encontró que el 75% de los pacientes que lo presentaban fueron no-respondedores, aunque con una p no significativa (p: .083), probablemente debido al tamaño de la muestra. Ver tabla 10.

Al analizar de forma conjunta las dos variables, se encontró que el 87.5% de los pacientes que las presentaban fueron no-respondedores, con una p significativa (p: 0.02). Al analizar la combinación de estas dos variables con la longitud del QRS menor a 150 mm no se encontró diferencia.

Diferentes estudios (78-80) han encontrado que las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de responder al tratamiento, así como los pacientes con morfología del QRS de bloqueo de rama izquierda y con longitud del QRS basal >150 ms. En nuestro estudio encontramos que el 100% de los pacientes femeninos (5 casos) y el 57.9% de los masculinos (11 casos) fue Respondedor, con un OR de 1.7 veces para el sexo femenino. Ver tabla 2. El 81% de los pacientes con BRI fueron respondedores, con OR de protección 0.722 veces. Ver gráfico 2. En cuanto a la longitud del QRS encontramos que el 81.3% de los pacientes con longitud > 150 ms fueron respondedores, con una p no significativa estadísticamente (p:0.31).

No se demostró asociación estadísticamente significativa entre las co-morbilidades descritas en la tabla 3 (HAS, DM2, ERC, Cardiopatía isquémica).

Los estudios CARE-HF y COMPANION (86,87) encontraron mayor frecuencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mayor probabilidad de muerte de causa cardíaca en pacientes no respondedores. En nuestro estudio el 81.3% de los pacientes respondedores no tuvo hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aunque no fue estadísticamente significativo (p: 0.72). Y El 100% de los

respondedores no presentaron defunción por causa cardíaca, con OR= 3.6 veces, estadísticamente significativa (p:0.037).

Múltiples estudios (68, 95, 99, 101) encontraron mejoría de la clase funcional y disminución del diámetro telediastólico del VI en los pacientes catalogados como respondedores en base a FEVI. En nuestro estudio también se encontró mejoría de la clase funcional con significancia estadística, Ver gráfico 5.

En cuanto al diámetro telediastólico del VI, encontramos una disminución del valor promedio de 63 a 56 en el grupo de los respondedores, estadísticamente significativa (p: 0.001).

En resumen, en cuanto a los factores predictores de respuesta a la TRC, encontramos al BRI previo, sexo femenino y longitud del QRS >150 ms, al igual que se ha encontrado en múltiples ensayos clínicos y se describe en la guía de práctica clínica para TRC de la ESC (6).

En cuanto a los predictores de no-respuesta a la TRC, encontramos que el patrón mellado del QRS y la longitud del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mayor a 77 mm se asocian fuertemente a la no respuesta, aunque sólo éste último resultó estadísticamente significativo.

10. CONCLUSIONES

1. El promedio de edad fue de 65.8 ± 12.0 años, con un mínimo de 38 años y máximo de 88 años. Fueron detectados 16 casos de Respondedor vs 8 casos de no Respondedor.
2. Aunque la mayoría de la muestra fue del género masculino con el 79%, el 100% del femenino (5 casos) fue Respondedor, con un OR de 1.7 veces para el sexo femenino.
3. La comorbilidad más frecuente asociada a Respondedor es HAS en 68.8% (11 casos).
4. La existencia de BRI previa se asocia con significancia estadística, para la presencia de Respondedor, y con OR de protección 0.722 veces.
5. De las indicaciones de TRC, la más común en la muestra fue IA en 11 casos (68.8%).
6. En cuanto a la longitud del QRS previa, se encontraron valores más altos en cuanto a media y valor máximo en los pacientes del grupo respondedor.
7. La mayoría de los casos respondedores, 81.3% (13 casos) no presentó hospitalización por IC posterior a la misma, y el 100% de los casos respondedores no presentaron defunción por causa cardíaca, con OR= 3.6 veces.
8. La mayoría de los pacientes catalogados como no respondedor (75%) mostró patrón QRS Mellado.
9. La mayoría (62.5%) de los pacientes con LVEDD > 77 mm fueron no respondedores.
10. Al asociar las dos variables (patrón mellado del QRS y LVEDD > 77 mm), la probabilidad de no-respuesta fue aún mayor (85%) que si se presentaba solo una de las variables.

Con los resultados y conclusiones obtenidas, se rechaza la hipótesis nula y se acepta parcialmente la hipótesis alterna que dice: "Los parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes del Centro Médico ISSEMYM se relacionan con la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca"

11.RECOMENDACIONES PARA LA SEDE

En base a la información obtenida, se sugiere:

- 1) Además de usar los criterios de la guía de la ESC 2013 para seleccionar a los pacientes candidatos a TRC, tomar en cuenta los factores asociados a no-respuesta que se encontraron en este estudio, como patrón del QRS mellado y principalmente diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo > 77 mm, el cual fue estadísticamente significativo. Especialmente en los casos que no son indicación IA para el inicio de TRC.
- 2) Darle seguimiento a este estudio con finalidad de aumentar el tamaño de la muestra y obtener resultados estadísticamente más significativos.

7.4 ANEXO I

TABLAS

Tabla 1.1 Etiología de la insuficiencia cardiaca.

Miocardio enfermo		
Enfermedad cardiaca isquémica	Cicatriz miocárdica	
	Aturdimiento/hibernación miocárdica	
	Enfermedad arterial coronaria epicárdica	
	Microcirculación coronaria anormal	
	Disfunción endotelial	
Daño tóxico	Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos
	Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	Medicación	Fármacos citostáticos (antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos)
	Radiación	
Daño inmunomediado e inflamatorio	Relacionado con infección	Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raquitismo, viral (VIH/sida)
	No relacionado con infección	Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss)
Infiltración	Relacionada con enfermedad maligna	Infiltraciones y metástasis directa
	No relacionada con enfermedad maligna	Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry)
Alteraciones metabólicas	Hormonales	Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto
	Nutricionales	Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad
Alteraciones genéticas	Diversas formas	MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatías
Condiciones de carga anormales		
Hipertensión		
Defectos estructurales de válvula o miocardio	Adquiridos	Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar
	Congénitos	Comunicación interauricular o interventricular, otros (consulte literatura especializada)
Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Pericárdicas	Pericarditis constrictiva Derrame pericárdico
	Endomiocárdicas	SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica
Estados de gasto elevado	Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fistula arteriovenosa, embarazo	
Sobrecarga de volumen	Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica	
Arritmias		
Taquiarritmias	Arritmias auriculares y ventriculares	
Bradiarritmias	Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción	

FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Tomado de la guía de la ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la falla cardiaca aguda y crónica.

Tabla 1.2 Definición de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, en rango intermedio y reducida.

Tipo de IC	IC-FER	IC-FEm	IC-FEc
CRITERIOS	1	Sintomas ± signos*	Sintomas ± signos*
	2	FEVI < 40%	FEVI ≥ 50%
	3	–	–
		<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos elevados^b • Al menos un criterio adicional: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi). 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos elevados^b • Al menos un criterio adicional: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi). 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2).

BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

*Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

^bBNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.

Tomado de la guía de la ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la falla cardiaca aguda y crónica.

Tabla 1.3 Clasificación de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas.

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

Tomado de la Guía de la ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la falla cardiaca aguda y crónica.

Tabla 1.4 Etapas de la insuficiencia cardiaca según la ACC/AHA

A	Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad estructural cardiaca o síntomas de insuficiencia cardiaca
B	Enfermedad cardiaca estructural sin signos o síntomas de IC
C	Enfermedad cardiaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

Tomado de la Guía de la ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la falla cardiaca aguda y crónica.

Tabla 1.5 Clasificación de Killip y Kimball

Clase I	Infarto no complicado.
Clase II	Insuficiencia cardíaca moderada: estertores en bases pulmonares, galope por S3, taquicardia.
Clase III	Insuficiencia cardíaca grave: edema agudo de pulmón.
Clase IV	Shock cardiogénico.

Información obtenida de Mello BHG, Oliveira GBF, Ramos RF, Lopes BBC, Barros CBS, de Oliveira Carvalho E, et al. Validation of the killip–kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;(2):107–17.

Tabla 1.6 Indicaciones para terapia de resincronización cardíaca en pacientes en ritmo sinusal

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. <i>BRI con QRS > 150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	A	48-64
2. <i>BRI con QRS 120-150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	B	48-64
3. <i>Sin BRI con QRS > 150 ms</i> Se debe considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIa	B	48-64
4. <i>Sin BRI con QRS 120-150 ms</i> Se podría considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIb	B	48-64
5. No se recomienda la TRC para pacientes con IC crónica y QRS < 120 ms	III	B	65,66

BRI: bloqueo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

^dGeneralmente no se debe realizar un implante al paciente que ingresa por IC aguda descompensada. Se debería optimizar el tratamiento médico indicado por las guías y se debe examinar al paciente como ambulatorio después de la estabilización. Se reconoce que esto no siempre es posible.

Tomado de la Guía de la ESC 2013 sobre Estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca.

Tabla 1.7 Definición de Bloqueo de rama izquierda completa de acuerdo a la Guía de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca.

Trastorno	Definición
BRI completo	<ul style="list-style-type: none"> • QRS \geq 120 ms • QS o rS en la derivación V1 • Ondas R amplias (con frecuencia dentadas o poco claras) en los electrodos I, aVL, V5 o V6 • Ondas Q ausentes en las derivaciones V5 y V6
BRD completo	<ul style="list-style-type: none"> • QRS \geq 120 ms; rSR', rSR', rSR' o qR en las derivaciones V1 o V2 • Ocasionalmente, una onda R amplia y dentada y S amplia • Ondas en las derivaciones I, V5 y V6
RCIV no específico	QRS \geq 120 ms sin rasgos típicos de BRI o BRD
BRI o BRD incompletos	QRS entre 110 y 119 ms

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; RCIV: retraso de conducción intraventricular.

Tomado de la Guía de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca.

ANEXO II

Abreviaturas

ACC: American College of Cardiology.

AEM: agencia europea de medicamento.

AHA: American Heart Association.

ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides.

BRI: bloqueo de rama izquierda.

CRT: cardiac resynchronization therapy.

DAI: desfibrilador automático implantable.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

ECG: electrocardiograma.

ESC: sociedad europea de cardiología.

ETE: ecocardiograma transesofágico.

ETT: ecocardiograma transtorácico.

FA: fibrilación auricular.

FA: fibrilación auricular.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IAM: infarto agudo al miocardio.

IC: insuficiencia cardíaca.

IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IM: insuficiencia mitral.

LEVDD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

Lpm: latidos por minuto.

LVESV: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.

MCD: miocardiopatía dilatada
MEC: matriz extracelular.
NAV: nodo aurículo-ventricular.
NYHA: New York Heart Association.
OPN: osteopontina.
PAS: presión arterial sistólica.
PN: péptidos natriuréticos.
RAFT: Resynchronisation-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial.
RCV: restauración de la calidad de vida.
RMC: resonancia magnética cardíaca.
RS: ritmo sinusal.
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.
TRC: terapia de resincronización cardíaca.
VD: ventrículo derecho.
VI: ventrículo izquierdo.
VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13(SUPPL. 2):13–7.
2. Cleland JGF, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876–86.
3. Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, PhD, Robert O. Bonow, MD, MS, Douglas L. Mann, MD and Gordon F. Tomaselli M. Braunwald's Heart disease. 11th ed. Elsevier Inc; 2019.
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–36.
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847–54.
6. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(1).
7. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mitsuhashi T, Shimizu A. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Arrhythmia* [Internet]. 2017;33(5):410–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joa.2017.03.002>
8. Sionis A, Sionis Green A, Manito Lorite N, Bueno H, Coca Payeras A, Díaz Molina B, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1119–25.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, *Circulation*. 2016. 38–48 p.
10. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: Which socio-demographic determinants are involved? *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):1–12.
11. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016;69(11):1051–60.
12. Sahle BW, Owen AJ, Mutowo MP, Krum H, Reid CM. Prevalence of heart failure in Australia: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0208-4>
13. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010;341(7770).

-
14. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(15):1669–78.
 15. Hogan SE, Cowger JA. Systolic Heart Failure. *Inpatient Cardiovasc Med*. 2013;154–65.
 16. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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* [Internet]. 2015;28(1):1-39.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 17. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1–46.
 18. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11.
 19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010;23(7):685–713. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
 20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46(4):903–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
 21. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: The TARGET study: A randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(17):1509–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030>
 22. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho LS, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):648–54.
 23. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: A substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(1):106–13.
 24. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European

-
-
- Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31(7):794–805.
 25. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: Cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(4):276–83.
 26. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):166–75.
 27. Bonow RO, Castelvechio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):1121–9.
 28. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94.
 29. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: Guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun*. 2014;35(8):818–23.
 30. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–619.
 31. Formiga F. La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango intermedio ¿es similar a la de fracción de eyección preservada? En contra. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2017;217(5):299–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.01.012>
 32. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297–306.
 33. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607–16.
 34. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure-mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2012;9(3):147–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.172>
 35. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9).
 36. Zhu W, Petrashevskaya N, Ren S, Zhao A, Chakir K, Gao E, et al. Gi-biased β 2AR signaling links GRK2 upregulation to heart failure. *Circ Res*. 2012;110(2):265–74.
 37. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72(1):19–

-
-
- 44.
 38. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(4):319–29.
 39. Kanisicak O, Khalil H, Ivey MJ, Karch J, Maliken BD, Correll RN, et al. Genetic lineage tracing defines myofibroblast origin and function in the injured heart. *Nat Commun [Internet].* 2016;7:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms12260>
 40. Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. *Circ Res.* 2010;106(1):47–57.
 41. Zhang W, Chancey AL, Tzeng HP, Zhou Z, Lavine KJ, Gao F, et al. The development of myocardial fibrosis in transgenic mice with targeted overexpression of tumor necrosis factor requires mast cell-fibroblast interactions. *Circulation.* 2011;124(19):2106–16.
 42. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature.* 2011;469(7330):336–42.
 43. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16.
 44. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: A Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):384–94.
 45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
 46. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Håkansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and Incident Heart Failure among Middle-Aged and Elderly Men: Cohort of Swedish Men. *Circ Hear Fail.* 2015;8(3):422–7.
 47. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: Meta-analysis of 13 prospective studies. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1247–51.
 48. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132(19):1786–94.
 49. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(1):66–74.
 50. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365–72.
 51. Windecker S, Philippe K, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V, et al. y la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Desarrollada con la colaboración especial de la European Association of Percutaneous Cardiovascular. *Rev Española Cardiol.* 2015;68(92):e1–95.
 52. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).

-
53. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: A clinical review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823–37.
 54. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: An evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–93.
 55. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
 56. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay JM, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer’s diseases: The therapeutic split? *Eur Heart J*. 2015;36(15):902–5.
 57. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasangajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878–90.
 58. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12(11):1564–70.
 59. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., and Tim W. *New England Journal of Medicine*. 2003;367(24):2275–83.
 60. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2275–83.
 61. Bogale N, Priori S, Cleland JGF, Brugada J, Linde C, Auricchio A, et al. The European CRT Survey: 1 year (915 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):61–73.
 62. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: Who benefits the most? *Eur Heart J*. 2015;36(26):1676–88.
 63. Sohaib SMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, et al. Opportunity to Increase Life Span in Narrow QRS Cardiac Resynchronization Therapy Recipients by Deactivating Ventricular Pacing: Evidence From Randomized Controlled Trials. *JACC Hear Fail*. 2015;3(4):327–36.
 64. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. 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(46):3547–56.
 65. Jones S, Lumens J, Sohaib SMA, Finegold JA, Kanagaratnam P, Tanner M, et al. Cardiac resynchronization therapy: Mechanisms of action and scope for further improvement in cardiac function. *Europace*. 2017;19(7):1178–86.
 66. Bogaard MD, Meine M, Tuinenburg AE, Maskara B, Loh P, Doevendans PA.

-
- Cardiac resynchronization therapy beyond nominal settings: Who needs individual programming of the atrioventricular and interventricular delay? *Europace*. 2012;14(12):1746–53.
67. 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(11):1159–66.
 68. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. 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* [Internet]. 2008;52(23):1834–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
 69. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585–93.
 70. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694–701.
 71. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: A practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1463–72.
 72. Hu YR, Hua W, Yang SW, Gu M, Niu HX, Ding LG, et al. Predictors of non-response to cardiac resynchronization therapy implantation in patients with class I indications: The markedly dilated left ventricular end-diastolic dimension and the presence of fragmented QRS. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(7):514–21.
 73. Killu AM, Mazo A, Grupper A, Madhavan M, Webster T, Brooke KL, et al. Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace*. 2018;20(8):1303–11.
 74. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124(14):1527–36.
 75. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1436–40.
 76. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;15(10):1499–506.
 77. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: Sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J*. 2015;36(30):1948–51.
 78. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101(22):1800–6.
 79. Linde C, Ståhlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlström U, et

-
-
- al. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace*. 2015;17(3):424–31.
80. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US food and drug administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340–8.
 81. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395–405.
 82. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, 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(30):1983–9.
 83. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace*. 2014;16(3):354–62.
 84. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: A randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420–9.
 85. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: A meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490–7.
 86. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
 87. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-2150+2227.
 88. 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(6):401–12.
 89. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., and Tim W. *New England Journal NFL.pdf*. *N Engl J Med*. 2003;1695–702.
 90. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1454–62.
 91. Galve E, Sambola A, Saldaña G, Quispe I, Nieto E, Diaz A, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A 10-year follow-up study. *Heart*. 2010;96(5):352–6.
 92. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al.

-
- Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(22):1780–7.
93. 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: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(8):719–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.891>
 94. Orlov M V., Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* [Internet]. 2010;159(2):264–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.012>
 95. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutyla V, Ruwald AC, Sherazi S, 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. *Circulation*. 2014;130(25):2278–86.
 96. Van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12(2):223–9.
 97. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF study. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(SUPPL. 1):23–30.
 98. Nordbeck P, Ertl G, Ritter O. Magnetic resonance imaging safety in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients: How far have we come? *Eur Heart J*. 2015;36(24):1505–11.
 99. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, 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(18):2864–8.
 100. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628–34.
 101. Jastrzebski M, Baranchuk A, Fijorek K, Kisiel R, Kukla P, Sondej T, et al. Cardiac resynchronization therapy-induced acute shortening of QRS duration predicts long-term mortality only in patients with left bundle branch block. *Europace*. 2019;21(2):281–9.
 102. Barra S, Duehmke R, Providência R, Narayanan K, Reitan C, Roubicek T, et al. Very long-term survival and late sudden cardiac death in cardiac resynchronization therapy patients. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2121–7.
 103. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, Van Der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):772–7.

-
-
104. Magaa-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, middle eastern, and North African regions in the i PREFER study (identification of patients with heart failure and PREserved systolic function: An epidemiological regional stu. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;108(9):1289–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.044>
 105. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996–1004.
 106. Doughty RN, Cubbon R, Ezekowitz J, Gonzalez-Juanatey J, Gorini M, Gotsman I, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2013;33(14):1750–7.
 107. Ferna N. Prevencio ´n de la pra ´ctica cli ´nica Hacia una racionalizacio Prevention of Infections Associated With Intracardiac Devices . Toward a Rationalization of Clinical Practice. 2019;72(10):797–9.
 108. Saba S, McLaughlin T, He M, Althouse A, Mulukutla S, Hernandez I. Cardiac resynchronization therapy using pacemakers vs defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: The United States experience from 2007 to 2014. *Hear Rhythm* [Internet]. 2019;16(7):1065–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.028>